통증과 우울증의 병합 동물모델에 대한 최신 연구 동향 분석

송지혜^{1*} · 국혜정^{1*} · 박병진¹ · 김송이² · 박지연¹

¹대전대학교 한의과대학, ²가천대학교 한의과대학

A Review on the Pain and Depression Comorbidity Animal Models

Ji-Hye Song^{1*}, Hye-Jung Kook^{1*}, Byung-Jin Park¹, Song-Yi Kim², Ji-Yeun Park¹

¹College of Korean Medicine, Daejeon University,

²College of Korean Medicine, Gachon University

Objectives : The purpose of this study is to analyze animal behavioral changes and related neurobiological mechanisms in recent studies using animal models with pain and depression. **Methods :** We conducted database search in Pubmed, NDSL, and EMBASE up to January 2021. Included studies were classified as depression-like behavior observed in pain model, pain-like behavior observed in depression model, and pain and depression comorbidity model. The results of pain- and depression-like behaviors, the changes of neurobiological mechanisms, and the treatment methods such as drugs, natural substance-derived chemicals, or acupuncture were analyzed. **Results :** We included 124 studies (81 studies in depression-like behavior observed in pain model, 19 studies in pain-like behavior observed in depression model, and 24 studies in pain and depression comorbidity model). Pain and depression comorbidity animal models were induced using various methods by drugs or surgery. Von frey test, a method for evaluating mechanical allodynia was the most commonly used for measuring pain-like behavior and the forced swimming test was the most commonly used for measuring depression-like behavior. The changes of neurobiological factors, such as decrease of 5-hydroxytryptamine and increase of oxidative stress and pro-inflammation cytokines were generally changed in the frontal cortex, hippocampus, thalamus, and spinal cord in all types of models. For treating pain and depression-like behaviors, various types of drugs such as antidepressant, tranquilizer, analgesic, and natural substance-derived chemicals were used. Acupuncture treatment was used in 4 studies. **Conclusions :** In the future, more diverse studies on the combined model of pain and depression need to be conducted. In addition, it is necessary to establish a mechanistic basis for the development of various treatments by identifying the common mechanisms of pain and depression.

Key words : pain, depression, comorbidity, brain, neuropeptides

서론

통증은 조직 손상으로 인하여 발생하는 불쾌한 신체적 감각이 주요 증상으로, 우울, 불안 등 정서적 불쾌함이 동반되어 나타나 환자들의 삶의 질을 현저히 저하시킨다¹⁾. 특히, 만성 통증환자의

35%가 우울, 불안, 스트레스, 분노 등 정신적 증상을 호소하는 것으로 보고되고 있으며²⁾, 우울증 환자 중에서도 34~66%는 통증을 호소하고 있어³⁾ 우울증의 예측인자 중 하나로 통증이 사용되기도 한다⁴⁾. 이렇듯 통증과 우울증은 서로 연계되어 발생하며, 두 증상의 만성적인 상호작용에 따른 꾸준한 유병률 증가는 일상적인

Received May 17, 2021, Revised June 19, 2021, Accepted June 20, 2021

Corresponding author: Ji-Yeun Park

College of Korean Medicine, Daejeon University, 62 Daehak-ro, Dong-gu, Daejeon 34520, Korea

Tel: +82-42-280-2615, Fax: +82-42-280-2609, E-mail: jypark@dju.kr

This work was supported by the Daejeon University Research Grants (2018).

*These authors have contributed equally to this work.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

사회 · 경제적 활동에 대한 어려움으로 이어져 환자들의 삶의 질 저하 뿐 아니라 사회적 손실 발생 등 다양한 문제점들이 야기된다⁵⁾.

통증과 우울증이 상호 연계되어 발생하는 원인으로는 신경생물학적 기전의 유사성, 신경전달물질 조절 기전의 공통성, 심리적 또는 행동학적 연계성 등이 제시되고 있다^{6,7)}. 통증과 우울증은 모두 대뇌의 anterior cingulate cortex (ACC), hippocampus, thalamus, insula, prefrontal cortex 등의 영역에서 신경학적 변화가 확인되었으며⁸⁾, hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA) axis 기능 감소 또한 공통적으로 확인되었다⁹⁾. 또한 이러한 뇌 부위에서 glutamate, dopamine (DA), serotonin (5-HT), norepinephrine 등의 신경전달 물질 및 cAMP response element-binding protein (CREB), mechanistic target of rapamycin (mTOR) 등의 단백질 변화 또한 공통적으로 관찰되었다⁶⁾.

이러한 발병기전의 유사성에 근거하여, 통증과 우울증은 치료 기법이나 치료 약물 선택에 있어서도 공통점이 존재한다. 실제 임상에서 우울증 치료에 널리 사용되는 항우울제인 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 저해제(serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor; SNRI)와 삼환계 항우울제(tricyclic antidepressants; TCAs)는 만성 통증의 치료에도 광범위하게 사용되고 있으며, ketamine 등의 진통제나 deep brain stimulation, transcranial magnetic stimulation 등 물리적 자극요법 또한 통증과 우울증 모두에 유효한 치료효과가 있는 것으로 보고된 바 있다⁶⁾. 그 외에도 통증과 우울증에 대한 α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) receptors 등의 화학 물질이나 한약, 침 등 다양한 치료 방법들의 유효성 연구 또한 지속적으로 이루어지고 있다^{6,10,11)}. 그러나 이처럼 통증과 우울증의 공통적인 발병기전이 활발하게 연구되고 있음에도 불구하고, 여전히 통증과 우울증의 복합 모델에서의 발병기전은 명확하게 밝혀지지 않은 상태이며, 뚜렷한 치료 방법 또한 제시되고 있지 못하고 있다.

통증과 우울증의 복합적인 발병기전과 관련 치료법을 연구하기 위하여 현재 다양한 동물 모델들이 활용되고 있으며, 확립된 동물 모델에서 증상 개선 정도를 확인하는 방법으로는 일반적으로 통증과 우울증 행동평가에 사용되는 방법인 von frey test와 forced swimming test (FST) 및 기타 다양한 분자생물학적 실험 기법들이 활용되고 있다^{6,7,12)}. Li 등¹²⁾은 통증과 우울증 병합 동물모델을 통증 모델에서 우울 행동이 관찰된 경우, 우울증 모델에서 통증 반응이 관찰된 경우, 통증과 우울증의 복합 모델로 분류하여 제시하였으며, 각 유형별로 통증 및 우울 행동 관찰 방법과 그에 따른 변화 양상을 요약하여 제시한 바 있다. 그러나 분석에 포함된 연구의

수가 충분하지 않고, 행동학적인 변화와 함께 세부 신경생물학적 기전이 자세히 보고되어 있지 않아 관련된 기전을 통합적으로 파악하기 어렵다는 한계가 여전히 존재한다.

따라서 본 연구에서는 통증과 우울증의 복합 동물모델을 유발 형태에 따라 분류하고, 각 유형별 통증 행동과 우울 행동의 변화 및 관련된 신경생리학적 기전을 분석하여 제시하고자 하였다. 또한 통증과 우울증의 복합 동물모델에 활용된 치료기법들을 분석함으로써 향후 통증과 우울증의 병합 연구를 위한 기초 자료로 활용하고자 한다.

대상 및 방법

1. 자료 검색 및 수집

통증과 우울증의 병합 모델에 관련된 연구 논문을 체계적으로 수집하고 분석하기 위하여, 체계적 문헌고찰 연구의 방법론을 활용하여 자료 검색을 수행하였다. 논문 검색을 위한 데이터베이스로는 Pubmed, NDSL, EMBASE를 활용하였고, 'pain', 'depression', 'comorbid', 'correlation', 'combination' 등을 주요 검색어로 하여 2021년 1월 2일까지 온라인으로 게재된 모든 실험 연구들을 검색하였다. 각 데이터베이스에서 사용된 검색식은 Supplementary Table 1에 기술하였다. 자료의 수집과 포함 논문 선정 과정은 모두 Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses (PRISMA) 권고안에 의거하여 수행되었다.

본 연구에는 통증과 우울증을 대상으로 시행된 모든 동물 대상 실험연구를 포함하였으며, 통증 행동과 우울 행동을 모두 측정하는 연구만을 분석에 포함하였다. 이를 위해 각 데이터베이스에서 중복으로 검색된 논문을 우선적으로 제외한 후, 통증과 우울증이 복합적으로 유도된 연구가 아닌 것, mouse 또는 rat을 대상으로 한 연구가 아닌 것, 종설, 서신, 논평, 사례 보고서, 학회 초록 및 학위 논문 등 original article이 아닌 것, 영어 또는 한국어로 작성된 논문이 아닌 것을 제외하였다.

2. 데이터 분석 방법

선정된 연구 논문들을 통증과 우울증의 유발 방법에 따라 1) 통증 모델에서 우울 행동이 관찰된 경우, 2) 우울증 모델에서 통증 반응이 관찰된 경우, 3) 통증과 우울증의 복합 모델에서 통증 및 우울 행동이 관찰된 경우로 분류하여 분석하였다. 이후 각 유형별 통증 행동변화 및 우울 행동변화 양상을 분석하고, 뇌와 척수를 통한 신경생물학적 기전을 요약하여 제시하였다. 또한 각 유형별

로 통증 및 우울증 증상을 개선하기 위하여 사용된 치료방법들(약물 또는 비약물 치료방법)을 분석하였다.

결 과

1. 포함 논문 선정

데이터베이스 검색 결과 Pubmed에서 343건, NDSL에서 326건, EMBASE에서 119건으로 총 788건의 논문이 검색되었다. 이중 중복으로 검색된 논문 227건을 1차적으로 제외하고 남은 561건의 논문을 포함 및 제외 기준에 따라 선별하였다. 제외기준에 따라 통증과 우울증의 복합 모델을 사용하지 않은 연구(n=201), mouse 혹은 rat을 대상으로 실험한 연구가 아닌 경우(n=34), 종설, 서신, 논평, 사례 보고서, 학회 초록 및 학위논문 등 original article이 아닌 연구(n=151) 그리고 영어 또는 한국어로 작성된 논문이 아닌 경우(n=51)가 분석에서 제외되었고, 최종적으로 124건의 연구가 분석대상에 포함되었다(Fig. 1).

2. 동물 모델 유형별 분류

최종적으로 분석에 포함된 124건의 연구는 통증과 우울증 유발 방법에 따라 1) 통증 모델에서 우울 행동이 관찰된 경우(n=81); 2) 우울증 모델에서 통증 반응이 관찰된 경우(n=19); 3) 통증과 우울

증의 복합 모델에서 통증 및 우울 행동이 관찰된 경우(n=24)로 분류하였다(Fig. 1).

게재 연도별로 분석한 결과, 2007년 이후 현재까지 출판된 논문이 꾸준히 증가하고 있는 것을 확인할 수 있었으며, 특히 2017년 이후로 출판된 논문의 수가 급격히 증가하여 최근 활발한 연구가 이루어지고 있음을 알 수 있었다^{9,13-135}. 유발 방법에 따른 세 가지 유형 중 가장 많은 수의 논문이 보고된 통증 모델에서 우울 행동이 관찰된 경우 역시 2017년 이후로 출판된 논문의 수가 급격하게 증가하고 있는 것을 확인할 수 있었다. 통증과 우울증의 복합 모델의 경우 2009년 이후로 현재까지 꾸준히 게재되고 있으나, 그 수는 연간 1~4건에 불과하여 다소 적었다(Fig. 2).

3. 동물 모델 유형별 질환 유발 방법 및 행동 반응 분석

1) 통증 모델에서 우울 행동이 관찰된 경우(n=81): 통증 모델에서 우울 행동이 관찰된 경우, 통증 모델의 유발방법으로는 말초신경의 물리적 손상에 의한 신경병증성 통증 모델(n=56)이 가장 많이 사용되었으며, 그 다음으로 염증성 통증 모델(n=19)이 많이 사용되었다. 그 외에도 척수신경의 물리적 손상(n=1), acidic saline 약물 주입에 의한 신경 손상(n=1), 치아 속질(dental pulp) 손상(n=1), 골수암(n=1), 유전자 조작(n=1) 및 자궁 내막증(n=1) 등의 방법도 활용되고 있었다.

가장 많이 적용된 말초신경의 물리적 손상에 의한 신경병증성

Fig. 1. Flow diagram for classification of pain and depression comorbidity animal models.

Fig. 2. Number of published articles using pain and depression comorbidity animal models from 2007 to January 2021. Published articles were analyzed by types of pain and depression comorbidity animal models (depression-like behavior observed in pain model, pain-like behavior observed in depression model, and pain and depression comorbidity model).

통증 모델은 주로 좌골신경의 결찰 또는 절단을 이용한 모델이었으며, 세부적으로는 chronic constriction injury (CCI; n=22), total or partial sciatic nerve ligation (SNL or PSNL; n=11), sciatic nerve injury (SNI; n=11) 등의 방법이 사용되었다. 그 외에 streptozotocin (STZ)의 복강 내 또는 intracerebroventricular 투여에 의한 당뇨병성 신경병증성 통증(n=8), 경골 골절에 의한 chronic postsurgical pain (CPSP; n=1), spinal cord injury (SCI; n=1), lumbar disc herniation (LDH; n=1), oxaliplatin 또는 pacitaxel과 같은 항암제 투여에 의한 신경병증성 통증(n=2) 등이 활용되고 있었다.

염증성 통증 유발 방법으로는 발바닥 또는 경골 부위에 complete Freund's adjuvant (CFA)를 주입하는 방법(n=10)이 가장 많이 사용되었고, 그 외 복강 내 lipopolysaccharide (LPS; n=1) 또는 cyclophosphamide (CYP; n=1) 주입, kaolin과 carrageenan을 슬개골 인대를 통해 관절 내로 주입(n=2), formalin으로 발바닥 자극(n=1), monosodium iodoacetate (MIA)를 관절강에 주사하여 골관절염 유발(n=1), dextran sulfate sodium (DSS)의 무제한 섭취에 의한 대장염 유발(n=2), 개흉술에 의한 CPSP 모델 유발(n=1) 등의 방법이 사용되었다.

통증 반응을 확인하기 위해서 사용된 행동평가 방법으로는 물리적 자극에 의한 통증 행동 반응을 관찰하는 von frey test (n=58)가 가장 많이 사용되었으며, 그 외에 algometer, conditioned place preference (CPP), pressure application measurement (PAM), Randall-Selitto test, tail immersion test (TIT), nociceptive

assessment, dynamic plantar aesthesiometer (DPA), brush test 등의 방법이 사용되었다. 온도 자극에 의한 통증 반응 평가 방법으로는 Hargreaves test가 가장 많이 사용되었으며, 그 외에 hot plate test (HPT), cold plate test (CPT), acetone test, radiant heat test, hot water bath test, thermal place preference test (TPPT) 등이 사용되었다. 또한 약물 자극에 의한 통증 평가 방법인 formalin test와 acetone test 및 비자극성 통증 평가 방법인 spontaneous burrowing behavior (SBB), cat walk-gait analysis, audible and ultrasonic vocalizations 방법이 사용되었다.

우울 행동 반응 확인 방법으로는 FST (n=56)가 가장 많이 사용되었으며, 다음으로 sucrose preference test (SPT; n=18), tail suspension test (TST; n=17), light-dark test (LDT; n=11), novelty-suppressed feeding test (NSF; n=11)가 높은 빈도로 활용되었다. 그 외에도 marble burying test (MBT), basso mouse scale (BMS), sucrose test (ST), oral glucose tolerance test (OGTT), passive avoidance test (PAT), spatial memory test (SMT), social interaction test (SI), novel object recognition test (NOR) 등의 방법이 사용되었다.

통증과 우울 행동 반응과 더불어 동물의 운동성을 측정하기 위한 방법으로 open field test (OFT; n=27)가 가장 많이 사용되었으며, 그 외에도 elevated plus maze (EPM; n=25), elevated zero maze (EZM), V-maze, rota-rod 등의 방법이 사용되었다(Table 1).

Table 1. Pain-induced methods and results of pain-like, depression-like, and locomotor behaviors in pain models

Species of pain	Pain-induced methods	Pain-like behavior tests	Result	Depression-like behavior test	Result	Locomotor behavior test	Result	References
Neuropathic pain	CCI	Hargreaves, CPT	I	NSF	I	OFT, EPM, EZM, Pole test	D	13, 16, 17, 43, 45, 55, 61, 62, 82, 86, 89, 91, 92, 95, 103, 111, 116, 117, 121, 128, 131, 134
		Von frey, Algometer, CPP, HPT	D	FST, TST, MBT, SPT, ST, LDT, PAT, SMT	D			44, 51, 52, 74, 79, 85, 87, 110, 113, 126, 132
	SNI	Acetone test, Cat walk-gait analysis	I	TST, MBT, SPT, LDT, SI, NOR	D	EPM, EZM	D	14, 24, 44, 81, 84, 97, 105, 115, 122, 133, 135
		Von frey, DPA, SBB, Cat walk-gait analysis	D					39
	SNL (PSNL)	CPT	I	NSF	I	OFT, EPM, EZM, V-maze	D	78
		Von frey, CPP, HPT, DPA	D	FST, TST, SPT, LDT	D			47
	Distal tibial fracture	Von frey	D	SI, NOR, NLR	D	OFT, EZM	D	29, 33, 60, 64, 70, 99, 101, 106
		Hargreaves	D	FST, BMS, LDT	D	OFT	D	123
	LDH	Von frey	D	FST, TST	D			69
		Von frey, HPT, Acetone test	D	OGTT	I	OFT, EPM	D	20, 21, 32, 37, 41, 65, 73, 83, 98, 102
Inflammatory pain	Oxaliplatin	Acetone test, Brush test	I	FST, TST, MBT, ST, SPT, LDT, NOR	D			
		Von frey, TIT	D	NSF	I			
	Paclitaxel	Acetone test	I	FST	D			
		Von frey	D	NSF	I			
	CFA	Von frey	D	FST, ST, LDT	D			
		CPP	I	NSF	I	OFT, EPM	D	
	LPS	Von frey, Hargreaves, Hot water bath test, Radiant heat test, Randall-Selitto test, TPPT, DPA	D	FST, TST, MBT, SPT, LDT, SI	D			
		HPT	D	FST, ST	D	EPM	D	94
	CYP	Von frey	D	FST, SPT	D			104
		PAM, Audible and ultrasonic vocalizations	D	FST, SPT	D	OFT, EPM	D	18, 28
	Kaolin & Carrageenan	Formalin test	I	SPT	D	OFT, EPM	D	59
		Von frey	D					
	MIA	Cat walk-gait analysis	I	FST, TST, NOR	D	OFT, EPM, EZM	D	36
		Von frey, Grip strength, Cat walk-gait analysis	D					
	DSS	Von frey, Randall-Selitto test, HPT	D	FST, MBT	D	EZM	D	25, 30
		Von frey	D	FST, SPT	D	OFT	D	93
	Thoracotomy							

Table 1. Continued

Species of pain	Pain-induced methods	Pain-like behavior tests	Result	Depression-like behavior test	Result	Locomotor behavior test	Result	References
Others	DPI	Nociceptive assessment	D	NSF	I	OFT, EPM	D	124
	Walker 256 cells	Von frey	D	SI FST, SPT	D	Rota-rod	D	100
	Acidic saline	Von frey	D	FST, SPT	D	OFT, EPM	D	19
	μ -opioid receptor KO	Tail immersion test	D	ST, LDT	D	-	-	40
	Endometriosis	HPT, Acetic acid-induced abdominal contractions	D	FST, ST	D	OFT, EPM	D	112

Acetic acid-induced abdominal contractions : number of writhes, Acetone test : licking time, algometer : withdrawal threshold, Audible and ultrasonic vocalizations : duration, BMS : basso mouse scale, Brush test : number of reaction, Cat walk-gait analysis : swing duration or single stance, CCI : chronic constriction injury, CFA : complete Freund's adjuvant, CPP : conditioned place preference, time in chamber, CPT : cold plate test; number of paw lifts, CYP : cyclophosphamide, D : decreased, DSS : dextran sulfate sodium, DPA : dynamic plantar aesthesiometer; withdrawal threshold, DPI : dental pulp injury, EPM : elevated plus maze; time and number of entries, EZM : elevated zero maze; retention time in open area, Formalin test : licking time, FST : forced swimming test, Hargreaves : number of paw lifts, Hot water bath test : threshold, HPT : hot plate test; latency time, thermal threshold, I : increased, KO : knock out, LDH : lumbar disc herniation, LDT : light-dark test; retention time, LPS : lipopolysaccharide, MBT : marble burying test; number of buried marble, MIA : monosodium iodoacetate, NOR : novel object recognition test; recognition index, or preference new object, Nociceptive assessment : grooming time and number, NSF : novelty-suppressed feeding test; latency time to feed, OFT : open field test; traveled distance and time, PAM : pressure application measurement; withdrawal threshold, PAT : passive avoidance test; latency time, Pole test : total time to descend, PSNL : partial sciatic nerve ligation, Radiant heat test : latency time, Randall-Selitto test : withdrawal threshold, SBB : spontaneous burrowing behavior; percentage of initial gravel, SCI : spinal cord injury, SI : social interaction test; social interaction time, SMT : spatial memory test; stretched attend posture, time in central atrium, time spent grooming, nose pokes, SNI : sciatic nerve injury, SNL : sciatic nerve ligation, SPT : sucrose preference test; grooming duration, ST : sucrose test, STZ : streptozotocin, TIT : tail immersion test, TPPT; thermal place preference test; time spent in 25°C, TST : tail suspension test; mobility, Von frey : withdrawal threshold.

2) 우울증 모델에서 통증 반응이 관찰된 경우(n=19): 우울증 모델에서 통증 반응이 관찰된 경우, 우울증 모델을 유발하기 위해서는 만성(n=10) 또는 단기간(n=9) 스트레스 유발방법이 활용되었다. 만성 스트레스를 유발하는 방법으로는 olfactory bulbectomy (OB; n=3), social defeat stress (SDS; n=3), unpredictable chronic mild stress (UCMS; n=1), chronic variable stress (CVS; n=1), chronic-acute combined stress (CACS; n=1), chronic resistant stress (CRS; n=1)가 사용되었다. 단기간 스트레스 유발 방법으로는 prenatal stress (PNS; n=3), foot shock stress (FSS; n=2), forced swimming (n=2), acute restriction stress (ARS; n=1), high anxiety-related behavior (HAB; n=1)가 사용되었다.

우울 행동 반응 평가 방법으로는 FST (n=9)가 가장 많이 활용되었으며, 그 외에 SPT, TST, SI, Morris water maze (MWM), nest building test, 수면 측정을 위한 pentobarbital hypnosis test 및 MBT 등의 방법이 사용되었다.

통증 행동 반응 평가에는 물리적 자극에 대한 반응을 측정하는 von frey test (n=13)가 가장 많이 활용되었으며, 온도 자극에 의한

통증 평가 방법인 tail-flick test (TFT), Hargreaves test, HPT, radiant heat test가 사용되었다. 화학물질에 의한 통증 과민 정도 확인을 위해서는 formalin test와 capsaicin test가 사용되었으며, 전기적 자극에 의한 통증 반응 확인을 위하여 electrode implantation이 사용되었다. 그 외에도 urinary bladder distention, low intensity innocuous stimuli (LIS)와 통증에 대한 내장 과민성을 확인하기 위한 abdominal withdrawal reflex test (AWR)와 intestinal motility assay (IMA)가 사용되었다.

동물의 운동성을 측정하기 위한 방법으로는 OFT (n=9)가 가장 많이 사용되었으며, 그 외에 EPM이 사용되었다(Table 2).

3) 통증과 우울증의 복합 모델에서 통증 및 우울 행동이 관찰된 경우(n=24): 통증과 우울증을 동시에 유발하기 위한 방법으로는 reserpine 약물 투여(n=13)가 가장 많이 사용되었으며, 그 외에 intermittent cold-stress (ICS; n=1)가 사용되었다. 또한 통증과 우울증을 각각 유발하는 방법을 병합하여 사용한 연구들도 많았는데, 예를 들어 CCI-CUMS (n=2), CCI-chronic mild stress (CMS; n=1), SNL-OB (n=1), PNL-SDS (n=1), SNI-restraint stress (RS;

Table 2. Depression-induced methods and results of depression-like, pain-like, and locomotor behaviors in depression models

Species of stress	Depression-induced methods	Depression-like behavior test	Result	Pain-like behavior tests	Result	Locomotor behavior test	Result	References
Chronic stress	OB	FST, MWM	D	Formalin test Von frey, TFT, HPT, Radiant heat test	I D	OFT	D	27, 58, 72
	UCMS	SPT	D	Electrode implantation	I	OFT	D	71
	CVS	SI	D	Von frey	D	OFT, EPM	D	66
	CACS	FST, SPT	D	AWR IMA	I D	EPM	D	129
	SDS	SI	D	Von frey, Capsaicin	D	OFT, EPM	D	119, 66, 125
Acute stress	CRS	FST, TST	D	Von frey	D	OFT, EPM	D	42
	HAB	-	-	Hargreaves	D	EPM	D	53
	FSS	TST, SPT, Pentobarbital hypnosis test, Nest building test	D	LIS, Urinary bladder distention Von frey, Hargreaves, HPT	I D	-	-	34, 77
	PNS	FST	D	Formalin test	I	-	-	57, 80, 88
	ARS	FST, MBT, SPT	D	Von frey, HPT	D	EPM	D	23
	FST	TST	D	LIS, Von frey, Hargreaves	D	-	-	46, 96

AWR : abdominal withdrawal reflex; AWR score, ARS : acute restriction stress, CACS : chronic-acute combined stress, CRS : chronic resistant stress, CVS : chronic variable stress, D : decreased, Electrode implantation : number of head flicks, grooming time, head turning time, EPM : elevated plus maze; time and number of entries, Formalin test : time of licking, FSS : foot shock stress, FST : forced swimming test; mobility, HAB : high anxiety-related behavior, Hargreaves : latency time, HPT : hot plate test latency time, I : increased, IMA : intestinal motility assay; ratio of dye migration distance/total intestinal length, LIS : low intensity innocuous stimuli; paw withdrawal ratio, MBT : marble burying test; number of buried marble, MWM : morris water maze; exploring time, Nest building test : nest quality, OB : olfactory bulbectomy, OFT : open field test; traveled distance and time, Pentobarbital hypnosis test; duration of sleep, PNS : prenatal stress, Radiant heat test : latency time, SPT : sucrose preference test; grooming duration, SDS : social defeat stress, SI : social interaction test; traveled distance and retention time in each zone, TFT : tail flick test; withdrawal latency, TST : tail suspension test; mobility, UCMS : unpredictable chronic mild stress, Urinary bladder distention : visceromotor response, Von frey : withdrawal threshold.

n=1), trinitro-benzene-sulfonic acid (TNBS)-CUMS (n=1), nerve growth factor (NGF)-chronic unpredictable stress (CUS; n=1), CFA-CUMS (n=1), CFA-WKY rat (n=1) 등의 방법이 사용되었다.

통증 행동 반응 평가를 위한 방법으로는 von frey test (n=24)가 가장 많이 활용되었으며, 그 외에 Hargreaves test, algometer, PAT, Randall-Selitto, HPT, TFT, capsaicin test, acetone test, formalin test, colorectal distention (CRD) 및 비자극성 평가 방법인 grip test가 사용되었다.

우울 행동 반응 평가 방법으로는 FST (n=20)가 가장 많이 활용되었으며, TST, EPM, SPT, EZM, ST, MWM, anhedonia test, NSF 및 LDT 등의 방법도 사용되었다.

동물의 운동성을 평가하는 방법으로 OFT (n=15)가 가장 많이 이용되었으며, 그 외에 EPM과 EZM이 사용되었다(Table 3).

4. 동물 모델 유형별 신경생물학적 기전

1) 통증 모델에서 우울 행동이 관찰된 경우(n=81): 통증 모델에서 우울 행동이 관찰된 경우를 보고한 연구 81건 중 29건(35.8%)의 연구에서 신경생물학적 기전을 관찰하여 보고하였다. 측정된 주요 부위는 대뇌의 hippocampus (n=18) 및 frontal cortex (n=11) 영역이었으며, 그 외에도 amygdala (n=5), nucleus accumbens (n=3), thalamus (n=3), insula (n=2), striatum (n=1), locus coeruleus (n=1) 등의 대뇌 영역이 분석되었다. 또한 척수(n=11), 혈장(n=8), 좌골신경(n=1), 간(n=1) 등에서 기전연구가 수행되었다(Fig. 3).

대뇌 부위 중 가장 많은 연구가 보고된 hippocampus 영역에서는 glutamate²⁹⁾, 트립토판 대사 관련 물질인 indoleamine 2, 3-dioxygenase 1 (Ido1)⁵⁴⁾, 성장세포를 구성하는 단백질로 알려진 glial fibrillary acidic protein (GFAP)⁵⁸⁾, 미세아교세포 바이오마커인 ionized calcium-binding adapter molecule 1 (Iba1)^{28,41,46,58)}, N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor1/2 (NR1/2)⁵⁹⁾, 세포내 칼슘 이온 및 calmodulin 농도와 관련된 Ca²⁺/calmodulin-

Table 3. Pain and depression-induced methods and results of pain-like, depression-like, and locomotor behaviors in pain and depression comorbid models

Species of pain and stress	Pain and depression-induced methods	Pain-like behavior tests	Result	Depression-like behavior test	Result	Locomotor behavior test	Result	References
Drug	Reserpine	Capsaicin test	I	NSF	I	OFT, EZM	D	15, 22, 31, 35, 50, 63, 67, 68, 76, 90, 109, 114, 118
		Von frey, Randall-Selitto, Grip test, Hargreaves, HPT, TFT	D	FST, TST, ST, MWM	D			
Cold stress	ICS	Von frey, Hargreaves	D	FST	D	OFT	D	130
Composite ness	CCI & CUMS	Von frey, Acetone test	D	FST, SPT	D	-	-	49, 107
	CCI & CMS	PAT	I	FST, Anhedonia test	D	-	-	56
		Von frey, Acetone test	D					
	SNL & OB	Von frey, Hargreaves test, Acetone test	D	FST	D	OFT	D	26
	PSNL & SDS	Von frey, Hargreaves test	D	-	-	OFT, EPM	D	109
	SNI & RS	Von frey	D	FST	D	OFT	D	120
	TNBS & CUMS	CRD	D	FST	D	OFT	D	48
	NGF & CUS	Von frey, HPT	D	FST, LDT	D	EPM	D	127
	CFA & UCMS	Formalin test	I	SPT	D	OFT, EPM	D	54
		HPT	D					
	CFA & WKY rat	Algometer	I	FST	D	-	-	75

Acetone test : latency, Algometer : pain threshold, Anhedonia test : cereal intake, Capsaicin test : licking of paw, CCI : chronic constriction injury, CFA : complete Freund's adjuvant, CMS : chronic mild stress, CUMS : chronic unpredictable mild stress, CRD : colorectal distention; threshold score, D : decreased, EPM : elevated plus maze; time and number of entries, EZM : elevated zero maze; retention time in open area, Formalin test : time of licking, FST : forced swimming test; mobility, Grip test : muscle strength, Hargreaves : latency time, HPT : hot plate test; latency time, I : increased, ICS : ice cold stress, LDT : light-dark test; retention time, MWM : morris water maze; time to reach platform, NGF : nerve growth factor, NSF : novelty-suppressed feeding test; latency time to feed, OB : olfactory bulbectomy, OFT : open field test; traveled distance and time, PAT: place escape/avoidance test; time within white area, PSNL : partial sciatic nerve ligation, Randall-Selitto : pain threshold, RS : resistant stress, SDS : social defeat stress, SNL : sciatic nerve ligation, SNI : sciatic nerve injury, SPT : sucrose preference test, ST : sucrose test; grooming time, STZ : streptozotocin, TFT : tail flick test; withdrawal latency, TNBS : trinitro-benzene-sulfonic acid, TST : tail suspension test; mobility, UCMS : unpredictable chronic mild stress, Von frey : withdrawal threshold.

Fig. 3. Changes of neurobiological mechanisms in the brain and spinal cord of depression-like behavior observed in pain model.

Blue color represents neurotransmitters, red color represents oxidative stress related biomarkers, green color represents inflammatory biomarkers, and black color represents cell growth related biomarkers. ADRA2A : α 2A adrenoceptor, AKT : protein kinase B, BDNF : brain-derived neurotrophic factor, CaMKII : Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase, CD11 : integrin α , CREB : cAMP response element-binding protein, COX-2 : cyclooxygenase-2, DA : dopamine, ERK : extracellular signal regulated kinase, GABA : gamma-aminobutyric acid, GAD : glutamate decarboxylase, GFAP : glial fibrillary acidic protein, GluR5 : metabotropic glutamate receptor 5, GluR6 : glutamate receptor 6, GSH : glutathione, GST : glutathione S-transferases, HO-1 : heme oxygenase-1, Iba1 : ionized calcium binding adaptor molecule 1, Ido1 : indoleamine 2, 3-dioxygenase 1, IL : interleukin, IFN- γ : interferon gamma, KYN : kynurenine, NOS : nitric oxide synthase, MAO : monoamine oxidase, MAPK : mitogen-activated protein kinase, MOR : μ -opioid receptors, MPO : myeloperoxidase, mTOR : mechanistic target of rapamycin, NA : noradrenaline, NF- κ B : nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NLRP3 : NOD-like receptor pyrin domain-containing protein 3, NMDA : N-methyl-D-aspartate, NR1 : NMDA receptor 1, NR2B : NMDA receptor 2, Nrf2 : nuclear factor erythroid 2-related factor 2, NQO1 : NAD(P)H dehydrogenase 1, PIK3CA : phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha, P2X4 : P2X purinoceptor 4, P2XY7 : P2X purinoceptor 7, PI3K : phosphoinositide 3-kinases, PP1R9B : protein phosphatase 1 regulatory subunit 9B, ROS : reactive oxygen species, 5-HT : serotonin, SOD : superoxide dismutase, TLR2 : toll-like receptors 2, TNF- α : tumor necrosis factor- α , TRIP8b : tetratricopeptide repeat-containing Rab8b-interacting protein, TRP : tryptophan.

dependent protein kinase (CaMK11)⁵⁹, 아민 대사에 관여하는 monoamine oxidase (MAO)²와 β -amyloid peptides⁴³, 시냅스 소포 단백질인 synaptophysin⁷⁴의 발현이 증가되었으며, 신경전달 물질인 noradrenaline (NA)⁴³, 5-HT^{43,116}, DA⁶¹, gamma-aminobutyric acid (GABA)³³, glutamate decarboxylase (GAD)³³는 감소된 것으로 보고되었다. 산화 스트레스와 관련된 reactive oxygen species (ROS)¹⁴, nitric oxide synthase (NOS)^{8,14,50}, lipid peroxidation⁸², glutathione S-transferases (GST)^{8,50}, NQO1⁵⁰, myeloperoxidase (MPO)⁸²의 발현은 증가되었으며, 항

산화 효과와 관련된 heme oxygenase-1 (HO-1)^{8,11,50}, superoxide dismutase (SOD)⁸², glutathione (GSH)⁸²의 활성은 감소된 것으로 보고되었다. 또한 염증성 관련 인자인 interleukin (IL)-1 β ^{41,46,68,72}, IL-6, IL-10⁴¹, tumor necrosis factor- α (TNF- α)⁷⁸, IFN- γ ²⁹, cyclooxygenase (COX-2)²⁹, MAPK⁴⁶, nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF- κ B)^{29,58}, CD11^{11,50,58}은 모두 증가된 것으로 보고되었으며, 세포 증식과 관련된 phosphoinositide 3-kinases (PI3K)와 protein kinase B (AKT)도 모두 증가되어 있었다⁵⁰.

Frontal cortex에서는 glutamate²⁹⁾, brain-derived neurotrophic factor (BDNF)^{29,42,45)}, mitogen-activated protein kinase (MAPK)⁶³⁾, 스테로이드 호르몬(testosterone, progesterone, 17 β -estradiol)⁴²⁾, microglia cell 관련 인자(Iba1⁴²⁾, CD11b/c¹¹⁾, tryptophan (TRP) 대사 관련 물질⁴²⁾의 발현 증가가 보고되었다. 반면 신경전달물질인 5-HT⁵⁾, DA⁶¹⁾, metabotropic glutamate receptor 5 (mGluR5)⁴⁷⁾과 NR1/2⁵⁹⁾의 발현은 감소된 것으로 보고되었다. 산화 스트레스와 관련된 인자들 중 ROS¹⁴⁾, NOS^{8,14,50)}, NAD(P)H dehydrogenase 1 (NQO1)⁵⁰⁾의 발현량은 증가되었으며, 항산화 지표들인 HO-1, SOD, GSH, nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2)의 발현은 감소된 것으로 보고되었다^{11,42)}. 또한 염증 관련 인자들인 IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α , interferon gamma (IFN- γ), COX-2, NF- κ B는 모두 발현이 증가된 것으로 보고되었다^{14,29,43,45,50)}.

Amygdala 영역에서는 Iba1, CREB, BDNF, c-Fos, CaMKII, 세포 증식 관련 인자들[Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha (PIK3CA), AKT, mTOR, Protein Phosphatase 1 Regulatory Subunit 9B (PP1R9B)], 및 염증 관련 인자들(IL-1 β , TNF- α , MAPK, CD11)^{18,41,55,58)}의 발현은 증가되었으나, CaMKII pathway와 연관된 histone deacetylase인 sirtuin I (SIRT1)¹⁸⁾은 감소된 것으로 보고되었다.

Thalamus 영역에서는 CaMKII⁵⁹⁾의 발현은 증가하였으나, GABA³³⁾, μ -opioid receptor (MOR)³⁷⁾, NR1⁵⁹⁾, NR2B⁵⁹⁾, tetratricopeptide repeat-containing Rab8b-interacting protein (TRIP8b)³³⁾ 등 신경전달물질의 발현은 감소된 것으로 보고되었다.

Nucleus accumbens 영역에서는 Iba-1과 IL-1 β 의 발현은 증가하였으며⁴¹⁾, 5-HT⁶⁾와 glutamate receptor 6 (GluR6)⁴⁷⁾의 발현은 감소된 것으로 보고되었다.

Locus coeruleus 영역에서는 noradrenergic dysfunction과 관련하여 alpha-2A adrenergic receptor (α 2A adrenoceptor; ADRA2A), TH, NAT, ERK의 발현이 증가된 것으로 보고되었다¹³⁾.

그 외에, 대뇌의 Striatum 영역에서는 endogenous opioid system과 관련된 MOR1¹⁵⁾ 발현이 감소되었으며, Insula 영역에서는 GABAergic 억제성 뉴런과 관련된 GluR6⁴⁷⁾와 MOR³⁶⁾의 발현이 감소된 것으로 보고되었다(Fig. 3).

척수에서는 Iba1⁸⁷⁾, Ido1⁸⁷⁾, Nrf2 및 HO-1 활성화에 의해 조절되는 MOR¹²¹⁾, 시냅스 가소성과 관련된 NMDA Receptors (NMDARs) subunit NR2B¹⁰⁴⁾, 칼시토닌 유전자 관련 신경 펩티드(calcitonin gene-related peptide; CGRP)⁷⁸⁾, GFAP⁷⁸⁾, ERK pathway 및 proinflammatory cytokine과 관련된 P2X purinoceptor 7 (P2XY7) receptor⁶⁵⁾의 발현이 증가되었으며, 신경전달

물질인 5-HT, NA, DA는 감소하였다⁶¹⁾. 또한 항산화 인자들인 HO-1, NQO1, Nrf2의 발현이 감소되었으며¹²¹⁾, 반면 염증성 인자인 IL-1 β ⁸⁷⁾, TNF- α ^{60,41,110)}, MAPK¹²¹⁾, NF- κ B^{41,110)}, CD11¹²¹⁾, TNF- α 와 NF- κ B pathway와 관련된 TANK, CCRL2, toll-like receptors 2 (TLR2)의 발현은 증가되어 있었다⁶¹⁾ (Fig. 3).

그 외의 기타 부위들 중 혈장의 경우 corticosterone¹⁴⁾, substance P³³⁾, 트립토판 대사 경로(KYN/TRP)³⁷⁾의 발현이 증가되어 있었으며, IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17, IFN- γ , TNF- α , granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)와 같은 다양한 염증성 인자들의 발현이 증가한 것으로 보고되었다^{24,33,37,60,87,130)}. 간에서는 IL-1 β 와 Ido1의 발현이 증가하였으며¹¹⁰⁾, 좌골신경에서는 IL-1 β 의 발현이 증가하였다⁸⁷⁾.

2) 우울증 모델에서 통증 반응이 관찰된 경우(n=19): 우울증 모델에서 통증 반응이 관찰된 경우를 보고한 19건의 연구 중 9건(47.4%)의 연구에서 신경생물학적 기전을 보고하였으며, 그 중 혈장(n=5)이 지표로 가장 많이 활용되었다. 그 외에 대뇌(n=2), 척수(n=1), 대장(n=1) 부위에서 biomarker들의 변화가 보고되었다.

가장 많은 연구가 활용한 지표인 혈장의 경우, corticosterone, trigeminovascular system과 관련된 신경 펩티드인 CGRP, brain-gut axis와 연관된 BDNF/CREB와 cAMP-specific 3',5'-cyclic phosphodiesterase 4A (PDE4A)의 발현이 증가된 것으로 보고되었다^{23,77,129)}.

대뇌의 frontal cortex 영역에서는 신경전달물질인 NA와 5-HT의 발현이 감소되었으며, 산화 스트레스 관련 인자인 ROS, NOS, lipid peroxidation 발현은 증가하였다⁹¹⁾. Hippocampus 영역에서는 BDNF, ROS, NOS, lipid peroxidation의 발현이 증가하였으나⁸⁴⁾, 5-HT^{84,91)}와 PDE4A¹²⁹⁾의 발현은 감소된 것으로 보고되었다. Amygdala, thalamus, cerebellum, 척수에서는 공통적으로 신경전달물질인 NA와 5-HT가 감소한 것으로 보고되었다^{90,91)} (Fig. 4).

이 외에도 대장에서는 BDNF/CREB와 PDE4A의 발현이 증가한 것으로 보고되었다¹²⁹⁾.

3) 통증과 우울증의 복합 모델에서 통증 및 우울 행동이 관찰된 경우(n=24): 통증과 우울증의 복합 동물모델을 활용한 24건의 연구 중 신경생물학적 기전을 보고한 14건(58.3%)의 연구에서는 대뇌 부위별 지표물질 관찰(n=14)이 가장 많이 활용되었다. 그 외에 혈장(n=7), 척수(n=3), 근육(n=1)에서 다양한 biomarker들의 변화가 보고되었다(Fig. 5).

대뇌 부위들 중 frontal cortex에서는 신경전달물질인 NA, 5-HT, DA의 발현이 감소하였으며^{104-106,109)}, 산화 스트레스 관련 인자인 ROS¹²³⁾, NOS^{100,107)}, lipid peroxidation, MAO¹⁰⁷⁾와 염증

Fig. 4. Changes of neurobiological mechanisms in the brain and spinal cord of pain-like behavior observed in depression model.

Blue color represents neurotransmitters, red color represents oxidative stress related biomarkers. BDNF : brain-derived neurotrophic factor, ROS : reactive oxygen species, NA : noradrenaline, NOS : nitric oxide synthase, PDE4A : cAMP-specific 3',5'-cyclic phosphodiesterase 4A, 5-HT : serotonin.

Fig. 5. Changes of neurobiological mechanisms in the brain and spinal cord of pain and depression comorbidity model.

Blue color represents neurotransmitters, red color represents oxidative stress related biomarkers, green color represents inflammatory biomarkers, and purple color represents cell death related biomarkers. 2-AG : 2-Arachidonoylglycerol, BDNF : brain-derived neurotrophic factor, DA : dopamine, ERK : extracellular signal regulated kinase, GFAP : glial fibrillary acidic protein, GluN2B : glutamate [NMDA] receptor subunit epsilon-2, GSH : glutathione, IL-1β : interleukin-1β, iNOS : inducible nitric oxide synthase, NOS : nitric oxide synthase, MAO : monoamine oxidase, MAPK : mitogen-activated protein kinase, NA : noradrenaline, NF-κB : nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NLRP3 : NOD-like receptor pyrin domain-containing protein 3, NMDA : N-methyl-D-aspartate, P2X4 : P2X purinoceptor 4, ROS : reactive oxygen species, 5-HT : serotonin, SOD : superoxide dismutase, TNF-α : tumor necrosis factor-α.

반응과 관련된 IL-1β¹²²⁾, iNOS¹²³⁾, ERK¹¹⁷⁾의 발현은 증가하였다.

Hippocampus 영역에서는 ROS 및 염증성 인자에 의해 조절되는 것과 관련된 신경전달물질인 substance P¹⁰⁸⁾, BDNF¹¹³⁾, GFAP¹¹²⁾, microglia의 면역 조절과 관련된 P2X4¹²²⁾, 산화적 스트레스 및 도파민-퀴논의 형성과 관련된 MAO¹⁰⁷⁾, 산화 스트레스 증가 요인인 lipid peroxidation 및 염증성 인자인 IL-1β, TNF-α, NF-κB, MAPK, NLRP3의 발현이 증가하였다. 반면 신경전달물질인 NA, 5-HT, DA와 항산화 효소인 SOD, catalase, GSH의 발현은 감소하였다^{105,108,112)}.

그 외에 ACC 영역에서는 ERK의 발현이 증가¹¹⁷⁾하였으며, thalamus 영역에서는 BDNF의 발현은 증가하였으나, 신경전달물질인 NA, 5-HT, DA의 발현은 감소하였다^{35,90)}. Basolateral amygdala (BLA) 영역에서는 시냅스 가소성 조절과 관련하여 NMDARs와 연관된 GluN2B 및 세포 사멸에 관여하는 caspase-3의 발현이 증가한 반면 catalase의 발현은 감소하였다¹⁰³⁾. Periaqueductal gray (PAG) 영역에서는 GFAP와 cAMP response element-binding protein (CREB) 활성화와 관련된 BDNF¹²²⁾의 발현이 증가하였으며, dorsal raphe nucleus (DRN) 영역에서는

5-HT의 발현이 감소하였다. Locus coeruleus 영역에서는 TH의 발현이 감소하였다. 척수에서는 NA, 5-HT, DA, endocannabinoid system을 구성하는 2-Arachidonoylglycerol (2-AG), 신경세포의 부분적인 탈분극과 관련된 NMDA의 발현이 감소하였다^{35,75,127} (Fig. 5).

그 외에 혈장에서 corticosterone 농도⁵⁶ 및 IL-18의 발현은⁴⁸ 증가되었으며, melatonin⁷⁵, 5-HT^{31,48}, NA³¹, DA³¹의 발현은 감소된 것으로 보고되었다.

5. 동물 모델 유형별 치료 방법 분석

1) 통증 모델에서 우울 행동이 관찰된 경우(n=81): 각 유형별 사용된 치료 방법들을 분석한 결과, 통증 모델에서 우울 행동이 관찰된 경우 작용제, 억제제, 길항제, 항우울제, 마취제, 안정제, 진통제 등의 다양한 약물을 비롯하여, 천연 식물 추출물 및 주요 성분들과 침 치료 등이 사용되었다(Table 4).

작용제의 경우 arachidonyl-2-chloroethylamide (ACEA; 선택적 1형 카나비노이드 수용체 작용제)⁴⁰, GW405833 (선택적 2형 카나비노이드 작용제)⁵⁵, tramadol (μ -오피오이드 수용체 작용제)¹²⁸, clonidine (α 2 아드레날린성 수용체 작용제)⁸², 8-OH-DPAT (5-HT1A 수용체 작용제)⁶², WIN55212²⁹, HU210 (카나비노이드 수용체 작용제)²⁹이 사용되었고, 억제제의 경우 ProTx-II (Nav1.7 소돌 채널 선택적 억제제)¹²⁴, AG490 (JAK/STAT 신호 전달 억제제)¹³⁰, 1-MT (인돌아민2,3-이산화효소 억제제)¹³⁶, PcTx1 (Acid Sensing Ion Channel 1-a 선택적 억제제)¹³⁶, manbalgin-1 (ASIC1a 선택적 억제제)²⁰, SB242084 (선택적 5-HT2c 수용체 억제제)¹⁸, ketamine (NMDA 수용체 억제제)^{21,24}, MPEP (선택적 mGluR5 억제제), Ro 61-8048 (Kynurenine Monooxygenase 억제제)¹³², IL-1RA (type I IL-1 수용체 길항제)^{110,132}가 사용되었다.

항우울제의 경우 선택적 세로토닌 재흡수 저해제(Selective serotonin reuptake inhibitor; SSRI)인 fluvoxamine, fluoxetine, vortioxetine^{62,105}, SNRI인 duloxetine⁶², 삼환계 항우울제인 amitriptyline, desipramine^{28,137}이 사용되었다.

이 외에, 마취제의 경우 sevoflurane, propofol, pentobarbital, pentobarbital sodium이 사용되었으며⁵⁹, 벤조디아제핀계 신경 안정제인 diazepam^{25,83}, 광범위 항경련/진통제인 pregabalin¹¹⁵, 아편계 진통 의약품인 morphine^{121,133}, cebranopadol, 유기셀레늄 화합물인 α -(phenylselanyl) acetophenone (PSAP)⁹⁴, 3-(4-Chlorophenylselanyl)-1-methyl-1H-indole (CM)¹⁴, m-trifluoromethyl diphenyl diselenide (m-CF3-PhSe)²⁹⁷가 사용되었다. 기타 사용된 약물로는 HIV 단백질의 트랜스 활성화 도메인인

TAT-GluA2-3Y peptide (Tat-3Y)와 돌연변이 대조군 펩타이드인 TAT-GluA2-3A peptide (Tat-3A)¹²⁴, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)인 ibuprofen¹²⁴, 항생제인 minocycline⁹⁹, 근위축성 측색 경화증(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)에 사용되는 약물인 riluzole¹³⁸, DNA의 주요 메틸 공여자인 S-adenosylmethionine (SAM)¹²⁶, *Leptolyngbya* 남세균이 가지고 있는 5-HT7 수용체에 선택적으로 친화성이 있는 DUQ00021⁵¹, Tripterygium wilfordii Hook F (TWHF)의 주요 활성 인자 중 하나인 triptolide (C₂₀H₂₄O₆)¹⁰⁵, 4-methylcatechol⁸⁹, ethosuximide⁷³가 사용되었다.

천연물 관련 물질로는 팽꼬리속(*Sphaerococcus coronopifolius*) 추출물이 사용되었으며¹³⁵, 한약재인 울금에 주로 포함되어 있는 폴리페놀인 curcumin⁴³, 조구등에서 유래된 isorhynchophylline⁹¹, 민감초 뿌리의 단맛을 내는 주요 성분인 glycyrrhizic acid⁸¹, 개머루에서 유래된 dihydromyricetin⁶⁰, 정향유, 로즈마리 등의 오일 구성성분인 β -caryophyllene³³, 꿀, 프로폴리스에서 발견되는 플라보노이드인 chrysin¹⁷, 브로콜리, 양배추와 같은 십자화과 야채의 주요 성분인 sulforaphane⁵⁹, 내분비 및 신경 조직에서 존재하는 천연 아미노산인 D-aspartate⁵² 등이 사용되었다.

침 치료로는 ST36 혈위에 전침치료(100Hz, 45분, 2일간)를 시행한 연구가 두 편^{65,130} 있었다(Table 4).

2) 우울증 모델에서 통증 반응이 관찰된 경우(n=19): 우울증 모델에서 통증 반응이 관찰된 경우, 치료에 사용된 약물은 아편계 진통 의약품인 morphine, 항불안제인 buspirone, 항우울제 SSRI인 fluoxetine^{27,54}과 citalopram⁵³, 삼환계 항우울제인 imipramine²³과 desipramine¹²⁹, phosphodiesterase-4 억제제인 rolipram¹²⁹, 벤조디아제핀계 신경 안정제인 diazepam¹²⁹, 유기셀레늄 화합물인 PSAP²³, 식물의 파이토알렉신으로서 폴리페놀계 물질인 trans-Resveratrol¹²⁹이 사용되었다. 한약재 유래 물질로는 withania somnifera³⁴가 사용되었다(Table 4).

3) 통증과 우울증의 복합 모델에서 통증 및 우울 행동이 관찰된 경우(n=24): 통증과 우울증의 복합 동물모델에서 치료에 사용된 약물은 항우울제들 중 SSRI인 fluoxetine⁵⁴과 SNRI인 duloxetine⁶², 코티코스테로이드 합성 억제제인 metyrapone¹²⁰, 도파민 작용제인 pramipexole³⁵, 멜라토닌 유사체 작용제인 6-chloromelatonin⁷⁵, TRPV1 길항제인 SB-366791⁹⁰, P2X4 길항제인 5-BDBD⁴⁹, I₂ ligand 길항제인 2-BFI, phenylzoline가 사용되었으며¹⁴³, 진통제인 CR4056, 3,5-Dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazole, diclofenac이 사용되었다^{75,106,118}.

그 외 천연물 관련 물질로는 유기셀레늄 화합물인 p, p'-

Table 4. Treatment types in pain and depression comorbid models

Types of treatment			Treatment	References
Depression-like behavior observed in pain model	Drug	Agonist	ACEA, GW405833, Tramadol, Clonidine hydrochloride, 8-OH-DPAR, WIN55212, HU210, Sigma-1 receptor (σ 1R)	29, 40, 55, 62, 82, 128
		Antagonist	ZD7288 (HCN channel)	79
		Inhibitor	ProTx-II, AG490, 1-MT, PcTx1, Manbalgin-1, SB242084, Ketamine, MPEP, Ro 61-8048, IL-1RA	18, 20, 21, 24, 110, 124, 132, 136
		Antidepressant	SSRI (Fluvoxamine, Fluoxetine, Vortioxetine), SNRI (Duloxetine), Amitriptyline, Desipramine	28, 47, 55, 61, 62, 99, 105, 137
		Anesthetic	Sevoflurane, Propofol, Pentobarbital sodium	59
		Tranquilizer	Diazepam, L-TAMS	25, 83, 104
		Analgesic	Pregabalin, Morphine, Cebranopadol	83, 115, 121, 133
		H ₂ S donors	Allyl isothiocyanate, Isoliquiritin, Phenyl isothiocyanate	10, 86
		Others	Tat-fusion peptides, Ibuprofen, Minocycline, Riluzole, SAM, DUQ00021, Triptolide, 4-methylcatechol, Ethosuximide	51, 73, 89, 99, 100, 105, 123, 126, 138
		Extract	<i>Sphaerococcus coronopifolius</i>	135
Pain-like behavior observed in depression model	Natural substance-derived chemicals		Curcumin, Glycyrrhizic acid, dihydromyricetin, β -caryophyllene, isorhynchophylline, PSAP (α -(phenylselanyl) acetophenone), CMI, (m-CF ₃ -PhSe) ₂ , Chrysin, Sulforaphane, D-Aspartate	14, 17, 33, 43, 52, 59, 60, 81, 91, 93, 94, 97, 121, 131
	Electroacupuncture	ST36		65, 130
		CD3+T cells		41
	Drug	Inhibitor	Rolipram	129
		Antidepressant	SSRI (Fluoxetine, citalopram), Imipramine, Desipramine	23, 27, 53, 54, 129
		Antianxiety	Buspirone	27
		Tranquilizer	Diazepam	53, 129
		Analgesic	Morphine	27
		Natural substance-derived chemicals	α -(phenylselanyl) acetophenone, trans-Resveratrol	129
Pain and depression comorbidity model	Herbal medicine	Withania somnifera		34
		Drug		
	Drug	Agonist	6-chloromelatonin, Pramixole	35, 75
		Antagonist	SB-366791 (TRPV1), 5-BDBD (P2X4), IL-1 receptor antagonist, 2-BFI, Phenylzoline	49, 68, 90, 143
		Inhibitor	Metyrapone	120
		Antidepressant	SSRI (Fluoxetine), SNRI (Duloxetine)	54, 62
		Analgesic	CR4056, 3,5-Dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazole	106
		Anti-inflammatory	Diclofenac	118
	Natural substance-derived chemicals		Curcumin, Palmatine, Omega-3 polyunsaturated fatty acid, Gentiopicroside, Osthole, skimmetin, α -Spinasterol, p,p'-Methoxyl-diphenyl diselenide, ferulic acid, α -(phenylselanyl) acetophenone	22, 31, 50, 64, 70, 76, 90, 109, 118
		Electroacupuncture	ST36, SP6	15, 67

ACEA : arachidonyl-2-chloroethylamide, AG490 : 2-Cyano-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-N-(benzyl)-2-propenamide, 5-BDBD : 5-(3-Bromophenyl)-1,3-dihydro-2H-Benzofuro[3,2-e]-1,4-diazepin-2-one, 2-BFI : 2-(2-benzofuranyl)-4,5-dihydro-1H-imidazole hydrochloride, CR4056 : 6-imidazol-1-yl-2-phenylquinazoline, CMI : 3-(4-Chlorophenylselanyl)-1-methyl-1H-indole, DUQ00021 : fraction of HPLC with affinity for the 5-HT₇R, GW405833 : cannabinoid receptor 2 (CB₂) agonist, HU210 : 1,1-dimethylheptyl-11-hydroxytetrahydrocannabinol, IL-1RA : interleukin-1 receptor antagonist, MPEP : 2-Methyl-6-(phenylethynyl)pyridine hydrochloride, 1-MT : 1-methyl-tryptophan, PcTx1 : psalmotoxin, Ro 61-8048 : 3,4-Dimethoxy-N-[4-(3-nitrophenyl)-2-thiazolyl]benzenesulfonamide, SAM : S-adenosylmethionine, SB242084 : 6-Chloro-2,3-dihydro-5-methyl-N-[6-[(2-methyl-3-pyridinyl)oxy]-3-pyridinyl]-1H-indole-1-carboxamide dihydrochloride hydrate, SB-366791 : 3-(4-chlorophenyl)-N-(3-methoxyphenyl)-2-propenamide, SNRI : serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, SSRI : selective serotonin reuptake inhibitor, ST36 : Zusanli, SP6 : Sanyinjiao, L-TAMS : L-threonic acid magnesium salt, WIN55212 : WIN-a non-selective cannabinoid CB₁ and CB₂ receptor agonist.

Methoxyl-diphenyl diselenide¹⁰⁹⁾와 PSAP²²⁾, 울금에 주로 포함되어 있는 폴리페놀인 curcumin⁵⁰⁾, 황련, 황백에 주로 포함된 활성물질인 palmatine⁷⁰⁾과 Omega-3 polyunsaturated fatty acid⁶⁴⁾, 갈근의 활성성분인 ferulic acid⁷⁶⁾, 진교의 활성성분인 gentio-

picroside³¹⁾, 별사향자의 활성성분인 osthole¹¹⁸⁾, 당귀의 활성성분인 skimmetin¹¹⁸⁾, 참취의 활성성분인 α -spinasterol⁹⁰⁾이 사용되었다.

그밖에 ST36과 SP6 혈위에 전침치료(100 Hz, 45분, 2일간)를

시행한 연구^{15,67)}도 있었다(Table 4).

고 찰

본 연구에서는 통증과 우울증의 복합 동물모델을 유형별로 분류하고, 각 유형별 동물모델 유발방법과 통증 및 우울 행동반응을 평가하는 도구 및 행동 변화들을 분석하였다. 또한 대뇌 및 기타 부위에서 측정된 신경생리학적 생화학 지표들의 변화를 분석하였으며, 통증 및 우울행동 치료를 위해 사용된 다양한 치료법들을 비교 분석하였다.

만성 통증 환자에서 발생하는 주요 우울 장애 유병율은 약 50% 수준으로 보고되어 있으며¹³⁹⁾, 만성 통증 환자의 35%에서 우울 증상을 보이고, 우울증 환자의 59%에서 반복적인 양성 통증을 나타낸다는 연구가 보고된 바 있다¹⁴⁰⁾. 임상적으로 만성 통증 치료를 위해 사용되는 steroid, benzodiazepines, 항경련제 및 근육이완제 등의 약물들을 장기적으로 복용하게 되면 그 부작용으로 우울증이 유발되기도 한다. 통증은 신경흥분에 의한 감각적 요소가 없는 상태에서도 정서적 요인들에 의해 발생할 수 있기 때문에, 우울증을 야기하는 다양한 정서적 요인들은 통증을 유발하는 주된 원인으로 작용할 수 있다. 이렇듯 통증과 우울증은 상호간에 매우 밀접하게 관련되어 있으며, 두 질병의 공통적인 발병 기전 및 증상과 치료 방법 등에 대한 연구들도 활발히 진행되고 있다. 본 연구 결과, 통증과 우울증의 복합 동물모델을 활용한 연구들이 꾸준히 증가하고 있었으며, 특히 2017년부터 연구가 매우 활발하게 이루어지고 있는 것을 확인할 수 있었다.

본 연구에서는 통증과 우울증이 상호 연계된 실험연구들을 1) 통증 모델에서 우울 행동이 관찰된 경우, 2) 우울증 모델에서 통증 반응이 관찰된 경우, 3) 통증과 우울증의 복합 모델에서 통증 및 우울 행동이 관찰된 경우로 유형을 분류하고, 각 유형별로 질환을 유발한 방법, 행동 평가 방법 및 행동 변화 양상을 분석하였다. 세 유형의 동물 모델을 유발하는 방법으로는 다양한 약물 투여, 물리적인 자극, 또는 수술적 방법 등이 사용되고 있었다. 통증과 우울증은 모두 복잡한 원인과 다양한 양상의 증상을 보이는 질환이므로, 이를 연구하기 위한 동물모델 또한 다양한 방법으로 시도되고 있는 것을 알 수 있었다. 통증 모델에서 우울 행동이 관찰된 경우에는 모델 유발 방법으로 신경병증성 통증 및 염증성 통증이 가장 많이 사용되었는데, 이는 실제 임상에서 발생하는 통증의 유형을 실험적으로 반영한 결과라고 생각된다. 우울증 모델에서 통증 반응이 관찰된 경우, 대부분의 연구가 만성적 또는 단기적 스트레스로 모

델을 유발하고 있었는데, 스트레스 유발 방법이 연구들마다 매우 다양하여 결과를 종합적으로 고찰하기에는 어려움이 있었다. 그러나 실제 임상에서도 우울증은 다양한 원인으로 유발될 뿐 아니라 원인이 되는 사회적 환경 또한 다양하게 작용할 수 있으므로, 이러한 다양한 방법들이 활발하게 연구된다면 임상 상황을 보다 잘 반영하는 동물모델을 구축할 수 있을 것으로 생각된다. 통증과 우울증의 복합 모델의 경우 reserpine 약물 투여가 가장 많이 활용되고 있었으며, 그 외 다양한 약물 및 수술적 기법이 병행되어 활용되고 있었다. Reserpine 약물은 기존에 고혈압 치료를 위해 사용되던 약물로, 통증과 우울증이 함께 유발된다는 장점 때문에 많은 연구들에서 활용되고 있다. 그러나 이는 약물에 의한 반응으로, 실제 임상에서 발견되는 우울증과 통증과는 발병 원인에 차이가 있다. 따라서 실험적으로는 좋은 동물 모델일 수 있으나, 실험 연구의 결과를 임상적으로 적용하는 데는 여러 한계가 있을 수 있다. 따라서 향후 보다 임상적인 상황을 반영할 수 있는 다양한 동물 모델 개발이 필요하며, 이를 통해 실험적 연구결과가 임상에 유의미하게 적용, 해석될 수 있는 방법을 모색하는 것이 필요하다.

임상적으로는 통증 측정을 위하여 환자의 주관적인 판단을 바탕으로 하는 visual analogue scale (VAS), numeric rating scale (NRS), verbal categorical rating scale (VRS) 등의 방법이 사용되고 있으며, 특히 정신적 상태와 밀접하게 연관되어 있는 만성 통증의 경우 Brief Pain Inventory (BPI), McGill Pain Questionnaire (MPQ), short-form MPQ (SF-MPQ), pain quality assessment scale (PQAS), Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials (IMMPACT) 등의 방법이 주로 사용되고 있다¹⁴¹⁾. 반면, 동물 연구에서는 주로 통각을 이용한 통증 측정 방법들을 활용하고 있는데, 예를 들어 물리적 자극, 전기 자극, 온도 자극 또는 화학적 자극에 대한 통각 반응을 관찰함으로써 통증 정도를 평가하고 있다. 최근에는 보다 다양한 방법들이 개발 및 활용되고 있는데, 예를 들어 통증이 있는 환경과 통증이 없는 환경 중 골라서 이동하게 하는 방법, 동물의 얼굴 모양을 분석하는 방법, 동물의 초음파 발성의 주파수 범위 분석 등의 방법이 활용되고 있다¹⁴²⁾. 본 연구 결과, 동물의 통증 행동을 평가하기 위한 방법으로는 von frey test가 가장 많이 활용되었으며 그 외 다양한 행동 분석 방법들이 활용되고 있는 것을 확인할 수 있었다.

동물에서의 우울 행동 평가는 보다 다양한 방법으로 평가되고 있다. 우울증의 경우 우울 행동뿐만 아니라 인지, 주의력 손상, 운동기능 이상, 즐거운 자극에 대한 반응 이상, 식습관 이상, 수면 이상 등 다양한 증상이 함께 나타날 수 있으므로 동물연구에서도 이와 같이 다양한 동물 행동을 측정하기 위한 실험 방법들이 활용

되고 있다. 본 연구 결과, 우울 행동 평가를 위해서는 동물 모델 유형에 관계없이 FST 방법이 가장 많이 활용되고 있었다. 이는 극한 상황에서의 동물의 생존 의지와 운동성을 평가하는 방법으로, 실제 임상에서 우울 환자들의 무기력, 의욕저하 및 운동성 저하 현상을 반영할 수 있는 실험 방법이므로 활용도가 높다고 생각된다. 이 외에도 OFT, TST처럼 동물의 호기심, 새로운 환경에의 탐색 능력 및 운동성을 보기 위한 행동 평가 방법이 다빈도로 활용되고 있었는데, 이 또한 우울 환자들의 임상 증상을 잘 반영할 수 있는 행동 평가 방법이므로 활용도가 높다고 생각된다.

통증과 우울증은 비정상적인 HPA axis와 자율신경반응 손상과 관련된 신경생리학적 기전들과 밀접한 관련이 있는 것으로 알려져 있다. 통증은 조직이 손상되었을 때 활성화된 유해감각수용체를 통해서 척수, 시상, 대뇌 피질 경로를 통해 인식되며, 손상된 조직 주변에서 bradykinin, 5-HT, prostaglandin 등이 분비된다. 또한 우울증은 5-HT, 노르에피네프린, DA를 포함하는 모노아민계열의 비정상적인 변화로 인하여 발병되는 것으로 주로 알려져 있다¹⁴⁴⁾. 특히 그 중에서도 5-HT 감소는 우울 행동 발현에 가장 큰 영향을 미치는 것으로 알려져 있는데, 이는 인체의 수면-각성 주기, 감정, 공격성, 불안, 감각 및 운동에 대한 반응성, 학습 등의 행동 기능 및 자율신경 조절에 영향을 주는 인자이기 때문이다¹⁴⁵⁾. 이렇듯 통증과 우울증에서 모두 모노아민 계열의 신경전달물질인 5-HT 변화가 공통적으로 관찰되고 있다. 본 연구의 분석결과에서도 세 유형의 모델들에서 모두 대뇌의 frontal cortex, hippocampus, thalamus와 척수에서 5-HT를 비롯한 신경전달물질들의 변화가 공통적으로 관찰되었다(Fig. 6). 따라서 통증-우울의 복합적인 발병에는 모노아민 계열의 신경전달물질, 특히 5-HT가 주요 기전으로 작용할 것으로 보이며, 향후 이를 활용한 다양한 기전 연구를 통해 새로운 치료법 개발 및 치료의 근거 구축이 필요하다. 그 외에도 대뇌 및 척수 부위에서 산화 스트레스, 염증, 세포 증식 및 사멸과 관련된 다양한 바이오마커들의 변화가 확인되었다. 이처럼 포함된 연구들이 대뇌의 각 영역에서 다양한 인자들의 발현을 보고 하였으나, 대부분 각 인자들의 개별적인 변화 양상만을 단편적으로 보고하고 있었고, 인자들 간의 상호 연관성이나 관련된 pathway들은 제시되어 있지 않은 경우가 많았다. 생물학적 인자들의 발현은 발현된 부위 및 함께 발현되거나 서로 관련되어 있는 인자들의 특성에 따라 해당 인자들의 역할이 달라지기도 하므로, 향후 수행될 연구들에서는 이들 인자 간의 전반적인 기전 및 상호연계성에 대한 규명이 더 필요할 것으로 생각된다.

우울증 치료를 위해서는 TCA, SSRI, SARI 등 다양한 유형의 항우울제가 사용되는데, 만성통증의 경우 우울감, 수면 장애, 만성피

Fig. 6. Diagram of neurobiological factors in the brain and spinal cord of pain and depression comorbidity animal models.

The neurobiological factors such as neurotransmitters, oxidative stress, and inflammatory cytokines were commonly changed in the brain regions of frontal cortex, hippocampus, and thalamus, and spinal cord of all types of pain and depression comorbidity animal models.

로 등의 증상들도 함께 수반되기 때문에 이러한 증상들을 조절하기 위하여 진통제뿐만 아니라 항우울제, 신경안정제 등이 치료에 함께 사용된다¹⁴⁶⁾. 본 연구의 결과에서도 통증과 우울증 치료를 위하여 다양한 종류의 항우울제, 진통제, 안정제 및 한약재를 포함한 천연 식물들의 추출물과 유래 성분들이 활용되고 있었다. 한약재는 특정 성분만 추출한 약물에 비해 여러 적응증을 동시에 치료할 수 있다는 장점이 있으므로, 향후 통증과 우울증의 복합 모델 치료를 위해 다양하게 활용될 수 있을 것으로 기대된다.

침 치료는 통증 및 우울증 개선에 모두 우수한 치료 효과를 보이는 것으로 보고되고 있다. 통증 치료를 위해서는 족삼리(ST36)를 비롯하여 합곡(LI4), 삼음교(SP6), 양릉천(GB34), 내관(PC6), 곤륜(BL60), 삼양락(TE8) 등의 경혈이¹⁴⁷⁻¹⁵⁰⁾, 우울증 치료를 위해서는 신문(HT7), 족삼리(ST36), 백회(GV20), 인당(GV29), 태충(LR3), 삼음교(SP6) 등의 경혈이 주로 활용되고 있다^{151,152)}. 본 연구 결과, 침 치료는 통증 모델에서 우울 행동이 관찰된 경우에서 2건, 통증과 우울증의 복합 모델에서 2건으로 총 4건의 연구에서 활용되었으며, 모두 전침을 사용하였다. 통증 모델에서 우울 행동이 관찰된 경우에는 족삼리(ST36)가 사용되었으며, 통증과 우울증의 복합 모델에서는 족삼리(ST36)와 삼음교(SP6)가 사용되었다. 이렇듯, 현재까지 통증과 우울증 각각의 질환에서 침 연구가 활발하게 진행되고 있지만, 통증과 우울증의 복합 모델에서 침 치료의 효과를 확인한 연구는 매우 부족한 상황이다. 따라서 향후 통증과 우울증

의 복합 모델을 대상으로 한 다양한 침 연구를 수행함으로써 침 치료의 임상 활용성을 높이고, 침 치료 기전의 과학적 근거를 구축하는 것이 필요하다.

본 연구는 통증과 우울증의 복합 동물 모델을 이용한 최근 연구 현황을 전반적으로 파악할 수 있었다는 데 의의가 있으나, 포함된 논문에서 심화된 기전 연구 없이 단순히 행동 변화만을 보고한 연구들도 다수 포함되어 있어 관련 기전을 종합적으로 분석하기는 어려웠다. 또한 각 연구들의 모델 유발 방법과 행동 평가 방법이 이질적이고, 생물학적 인자들의 상호 연계보다는 개별 변화 양상을 주로 보고하고 있어 포함 연구들의 결과를 통합하기 어려운 한계가 있었다. 따라서 통증과 우울증의 복합 모델에서의 신경생물학적 기전을 보다 명확하게 확립하고, 이를 기반으로 한 새로운 치료법을 개발하기 위해서는 향후 각 상황에 적절하게 통일된 모델 유발 방법과 평가방법에 대한 제시가 필요하다. 또한 통증과 우울증의 복합 모델을 대상으로 다양한 한의학적 치료기술들의 효능과 관련 기전을 규명하기 위한 연구가 활발하게 수행될 필요가 있으며, 이를 통해 한의치료기술의 과학적 근거를 구축하고, 나아가 임상 활용성 증대에 기여할 수 있을 것으로 생각된다.

결 론

통증과 우울증의 복합 동물 모델에 관한 연구 논문을 분석한 결과, 2007년 이후 관련 논문 수가 급격히 증가함에 따라 두 질병 간의 상호 관련성이 중요시 되고 있음이 파악되었다. 통증과 우울증의 복합 동물 모델은 1) 통증 모델에서 우울 행동이 관찰된 경우, 2) 우울증 모델에서 통증 반응이 관찰된 경우, 3) 통증과 우울증의 복합 모델에서 통증 및 우울 행동이 관찰된 경우 세 가지 유형으로 분류되었으며, 그 중 통증 모델에서 우울 행동이 관찰된 경우의 연구가 가장 많이 수행되었다. 세 유형의 모델에서 모두 통증과 우울 행동 반응 평가가 이루어졌으며, 통증 행동 반응 평가로는 물리적 자극에 의한 반응을 관찰하는 von frey test가 가장 많이 활용되었다. 우울 행동 반응 평가로는 FST 방법이 가장 많이 활용되었고, 그 외에 OFT, PFT, EPM, SPT 등이 다빈도로 활용되었다. 신경생물학적 기전 분석 결과, 세 유형의 모델에서 모두 대뇌의 prefrontal cortex, hippocampus, thalamus 영역 및 척수에서 5-HT 감소, 산화적 스트레스 증가 및 염증성 사이토카인 분비가 공통적으로 보고되었다. 통증 및 우울 행동 개선을 위한 치료법으로는 주로 항우울제, 신경안정제, 천연물 유래 화합물질 등이 활용되고 있었으며, 침 치료 또한 활용되고 있었다. 향후 통증과 우울증

병합모델에 대한 보다 다양한 연구가 수행될 필요가 있으며, 이를 통해 통증과 우울증의 공통된 기전을 파악하고 각 기전들의 상호연계성을 규명함으로써 다양한 치료법 개발을 위한 기전적 근거를 마련해야 할 것이다.

Acknowledgement

None.

Funding

This work was supported by the Daejeon University Research Grants (2018).

Data availability

The authors can provide upon reasonable request.

Conflicts of interest

저자들은 아무런 이해 상충이 없음을 밝힌다.

References

1. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020 ; 161(9) : 1976-82. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001939>
2. Miller LR, Cano A. Comorbid chronic pain and depression: who is at risk? *J Pain*. 2009 ; 10(6) : 619-27. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2008.12.007>
3. Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K. Depression and pain comorbidity: a literature review. *Arch Intern Med*. 2003 ; 163(20) : 2433-45. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.20.2433>

4. Kim SJ, Kim WS, Kang YK, Lee SH, Cho SH. Influencing Psychologic Factors and Stress in Patients with Chronic Pain. *J Korean Acad Rehabil Med.* 2000 ; 24(6) : 1161-7.
5. Duenas M, Ojeda B, Salazar A, Mico JA, Failde I. A review of chronic pain impact on patients, their social environment and the health care system. *J Pain Res.* 2016 ; 9 : 457-67. <https://doi.org/10.2147/JPR.S105892>
6. Doan L, Manders T, Wang J. Neuroplasticity underlying the comorbidity of pain and depression. *Neural Plast.* 2015 ; 2015 : 504691. <https://doi.org/10.1155/2015/504691>
7. Goesling J, Clauw DJ, Hassett AL. Pain and depression: an integrative review of neurobiological and psychological factors. *Curr Psychiatry Rep.* 2013 ; 15(12) : 421. <https://doi.org/10.1007/s11920-013-0421-0>
8. Giesecke T, Gracely RH, Williams DA, Geisser ME, Petzke FW, Clauw DJ. The relationship between depression, clinical pain, and experimental pain in a chronic pain cohort. *Arthritis Rheum.* 2005 ; 52(5) : 1577-84. <https://doi.org/10.1002/art.21008>
9. Racz I, Nent E, Erxlebe E, Zimmer A. CB1 receptors modulate affective behaviour induced by neuropathic pain. *Brain Res Bull.* 2015 ; 114 : 42-8. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2015.03.005>
10. Jang JH, Kim YK, Jung WM, Kim HK, Song EM, Kim HY, et al. Acupuncture Improves Comorbid Cognitive Impairments Induced by Neuropathic Pain in Mice. *Front Neurosci.* 2019 ; 13 : 995. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00995>
11. Lee MJ, Ryu JS, Won SK, Namgung U, Jung J, Lee SM, et al. Effects of Acupuncture on Chronic Stress-Induced Depression-Like Behavior and Its Central Neural Mechanism. *Front Psychol.* 2019; 10: 1353. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.01353>
12. Li JX. Pain and depression comorbidity: a preclinical perspective. *Behav Brain Res.* 2015 ; 276 : 92-8. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.04.042>
13. Rajkumar R, Pandey DK, Mahesh R, Radha R. 1-(m-Chlorophenyl)piperazine induces depressogenic-like behaviour in rodents by stimulating the neuronal 5-HT(2A) receptors: proposal of a modified rodent antidepressant assay. *Eur J Pharmacol.* 2009 ; 608(1-3) : 32-41. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2009.02.041>
14. Birmann PT, Sousa FSS, Domingues M, Brüning CA, Vieira BM, Lenardão EJ, et al. 3-(4-Chlorophenylselenyl)-1-methyl-1H-indole promotes recovery of neuropathic pain and depressive-like behavior induced by partial constriction of the sciatic nerve in mice. *J Trace Elem Med Biol.* 2019 ; 54 : 126-33. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2019.04.014>
15. Wu YY, Jiang YL, He XF, Zhao XY, Shao XM, Sun J, et al. 5-HT in the dorsal raphe nucleus is involved in the effects of 100-Hz electro-acupuncture on the pain-depression dyad in rats. *Exp Ther Med.* 2017 ; 14(1) : 107-14. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.4479>
16. Li Y, Zhu J, Zheng Q, Qian Z, Zhang L, Wei C, et al. 5-HT1A autoreceptor in dorsal raphe nucleus mediates sensitization of conditioned place preference to cocaine in mice experienced with chronic pain. *Neuroreport.* 2019 ; 30(9) : 681-7. <https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000001260>
17. Wu J, Wang Y, Cui W, Zhou W, Zhao X. 5-HT1A receptor-mediated attenuation of heat hyperalgesia and mechanical allodynia by chrysin in mice with experimental mononeuropathy. *Reg Anesth Pain Med.* 2020 ; 45(8) : 610-9. <https://doi.org/10.1136/rapm-2020-101472>
18. Gregoire S, Neugebauer V. 5-HT2CR blockade in the amygdala conveys analgesic efficacy to SSRIs in a rat model of arthritis pain. *Mol Pain.* 2013 ; 9 : 41. <https://doi.org/10.1186/1744-8069-9-41>
19. Liu YT, Shao YW, Yen CT, Shaw FZ. Acid-induced hyperalgesia and anxiety-depressive comorbidity in rats. *Physiol Behav.* 2014 ; 131 : 105-10. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.03.030>
20. Aissouni Y, El Guerrab A, Hamieh AM, Ferrier J, Chalus M, Lemaire D, et al. Acid-Sensing Ion Channel 1a in the amygdala is involved in pain and anxiety-related behaviours associated with arthritis. *Sci Rep.* 2017 ; 7 : 43617. <https://doi.org/10.1038/srep43617>
21. Zhang GF, Wang J, Han JF, Guo J, Xie ZM, Pan W, et al. Acute single dose of ketamine relieves mechanical allodynia and consequent depression-like behaviors in a rat model. *Neurosci Lett.* 2016 ; 631 : 7-12. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.08.006>
22. Sousa FSS, Birmann PT, Baldinotti R, Fronza MG, Balaguez R, Alves D, et al. α -(phenylselenyl) acetophenone mitigates reserpine-induced pain-depression dyad: Behavioral, biochemical and molecular docking evidences. *Brain Res Bull.* 2018 ;

- 142 : 129-37. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2018.07.007>
23. Sousa FSS, Birmann PT, Balaguez R, Alves D, Bruning CA, Savegnago L. α -(phenylselanyl) acetophenone abolishes acute restraint stress induced-comorbid pain, depression and anxiety-related behaviors in mice. *Neurochem Int.* 2018 ; 120 : 112-20. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2018.08.006>
24. Xie ZM, Wang XM, Xu N, Wang J, Pan W, Tang XH, et al. Alterations in the inflammatory cytokines and brain-derived neurotrophic factor contribute to depression-like phenotype after spared nerve injury: improvement by ketamine. *Sci Rep.* 2017 ; 7(1) : 3124. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-03590-3>
25. Nyuyki KD, Cluny NL, Swain MG, Sharkey KA, Pittman QJ. Altered Brain Excitability and Increased Anxiety in Mice With Experimental Colitis: Consideration of Hyperalgesia and Sex Differences. *Front Behav Neurosci.* 2018 ; 12 : 58. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2018.00058>
26. Burke NN, Geoghegan E, Kerr DM, Moriarty O, Finn DP, Roche M. Altered neuropathic pain behaviour in a rat model of depression is associated with changes in inflammatory gene expression in the amygdala. *Genes, Brain, and Behavior.* 2013 ; 12(7) : 705-13. <https://doi.org/10.1111/gbb.12080>
27. Rodriguez-Gaztelumendi A, Rojo ML, Pazos A, Diaz A. An altered spinal serotonergic system contributes to increased thermal nociception in an animal model of depression. *Exp Brain Res.* 2014 ; 232(6) : 1793-803. <https://doi.org/10.1007/s00221-014-3871-7>
28. Amorim D, David-Pereira A, Pertovaara A, Almeida A, Pinto-Ribeiro F. Amitriptyline reverses hyperalgesia and improves associated mood-like disorders in a model of experimental monoarthritis. *Behav Brain Res.* 2014 ; 265 : 12-21. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.02.003>
29. Alsalem M, Altarifi A, Haddad M, Azab B, Kalbounieh H, Imraish A, et al. Analgesic Effects and Impairment in Locomotor Activity Induced by Cannabinoid/Opioid Combinations in Rat Models of Chronic Pain. *Brain Sci.* 2020 ; 10(8) : 523. <https://doi.org/10.3390/brainsci10080523>
30. Gadotti VM, Zamponi GW. Anxiolytic effects of the flavonoid luteolin in a mouse model of acute colitis. *Mol Brain.* 2019 ; 12(1) : 114. <https://doi.org/10.1186/s13041-019-0539-z>
31. Liu SB, Zhao R, Li XS, Guo HJ, Tian Z, Zhang N, et al. Attenuation of reserpine-induced pain/depression dyad by gentiopicroside through downregulation of GluN2B receptors in the amygdala of mice. *Neuromolecular Medicine.* 2014 ; 16(2) : 350-9. <https://doi.org/10.1007/s12017-013-8280-8>
32. Pereira-Silva R, Costa-Pereira JT, Alonso R, Serrao P, Martins I, Neto FL. Attenuation of the Diffuse Noxious Inhibitory Controls in Chronic Joint Inflammatory Pain Is Accompanied by Anxiodepressive-Like Behaviors and Impairment of the Descending Noradrenergic Modulation. *Int J Mol Sci.* 2020 ; 21(8) : 2973. <https://doi.org/10.3390/ijms21082973>
33. Aguilar-Avila DS, Flores-Soto ME, Tapia-Vazquez C, Pastor-Zarandona OA, Lopez-Roa RI, Viveros-Paredes JM. β -Caryophyllene, a Natural Sesquiterpene, Attenuates Neuropathic Pain and Depressive-Like Behavior in Experimental Diabetic Mice. *J Med Food.* 2019 ; 22(5) : 460-8. <https://doi.org/10.1089/jmf.2018.0157>
34. Dey A, Chatterjee SS, Kumar V. A bioassay system for pharmacological standardization of *Withania somnifera* derived herbal remedies. *TANG.* 2019 ; 9(1) : 1-13. <https://doi.org/10.5667/tang.2018.0023>
35. Nagakura Y, Oe T, Aoki T, Matsuoka N. Biogenic amine depletion causes chronic muscular pain and tactile allodynia accompanied by depression: A putative animal model of fibromyalgia. *Pain.* 2009 ; 146(1-2) : 26-33. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2009.05.024>
36. Carcole M, Zamanillo D, Merlos M, Fernandez-Pastor B, Cabanero D, Maldonado R. Blockade of the Sigma-1 Receptor Relieves Cognitive and Emotional Impairments Associated to Chronic Osteoarthritis Pain. *Front Pharmacol.* 2019 ; 10 : 468. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00468>
37. Kim H, Chen L, Lim G, Sung B, Wang S, McCabe MF, et al. Brain indoleamine 2,3-dioxygenase contributes to the comorbidity of pain and depression. *J Clin Invest.* 2012 ; 122(8) : 2940-54. <https://doi.org/10.1172/JCI61884>
38. Barcelon EE, Cho WH, Jun SB, Lee SJ. Brain Microglial Activation in Chronic Pain-Associated Affective Disorder. *Front Neurosci.* 2019 ; 13 : 213. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00213>
39. Tajerian M, Leu D, Zou Y, Sahbaie P, Li W, Khan H, et al. Brain neuroplastic changes accompany anxiety and memory deficits in a model of complex regional pain syndrome.

- Anesthesiology. 2014 ; 121(4) : 852-65. <https://doi.org/10.1097/aln.0000000000000403>
40. Roeckel LA, Massotte D, Olmstead MC, Befort K. CB1 Agonism Alters Addiction-Related Behaviors in Mice Lacking Mu or Delta Opioid Receptors. *Front Psychiatry*. 2018 ; 9 : 630. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00630>
41. Laumet G, Edralin JD, Dantzer R, Heijnen CJ, Kavelaars A. CD3⁺ T cells are critical for the resolution of comorbid inflammatory pain and depression-like behavior. *Neurobiol Pain*. 2020 ; 7 : 100043. <https://doi.org/10.1016/j.ynpai.2020.100043>
42. Zhu X, Zhou W, Jin Y, Tang H, Cao P, Mao Y, et al. A Central Amygdala Input to the Parafascicular Nucleus Controls Comorbid Pain in Depression. *Cell Rep*. 2019 ; 29(12) : 3847-58 e5. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.11.003>
43. Zhao X, Wang C, Zhang JF, Liu L, Liu AM, Ma Q, et al. Chronic curcumin treatment normalizes depression-like behaviors in mice with mononeuropathy: involvement of supraspinal serotonergic system and GABAA receptor. *Psychopharmacology (Berl)*. 2014; 231(10) : 2171-87. <https://doi.org/10.1007/s00213-013-3368-2>
44. Thompson SJ, Pitcher MH, Stone LS, Tarum F, Niu G, Chen X, et al. Chronic neuropathic pain reduces opioid receptor availability with associated anhedonia in rat. *Pain*. 2018 ; 159(9) : 1856-66. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001282>
45. Alba-Delgado C, Llorca-Torralba M, Horrillo I, Ortega JE, Mico JA, Sánchez-Blázquez P, et al. Chronic pain leads to concomitant noradrenergic impairment and mood disorders. *Biol Psychiatry*. 2013 ; 73(1) : 54-62.
46. Liu LY, Zhang RL, Chen L, Zhao HY, Cai J, Wang JK, et al. Chronic stress increases pain sensitivity via activation of the rACC-BLA pathway in rats. *Exp Neurol*. 2019 ; 313 : 109-23. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2018.12.009>
47. Cai L, He Q, Lu Y, Hu Y, Chen W, Wei L, et al. Comorbidity of Pain and Depression in a Lumbar Disc Herniation Model: Biochemical Alterations and the Effects of Fluoxetine. *Front Neurol*. 2019 ; 10 : 1022. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01022>
48. Ma J, Li J, Qian M, He N, Cao Y, Liu Y, et al. The comprehensive pathophysiological changes in a novel rat model of post-inflammatory visceral hypersensitivity. *FASEB J*. 2019 ; 33(12) : 13560-71. <https://doi.org/10.1096/fj.201901489R>
49. Li L, Zou Y, Liu B, Yang R, Yang J, Sun M, et al. Contribution of the P2X₄ Receptor in Rat Hippocampus to the Comorbidity of Chronic Pain and Depression. *ACS Chem Neurosci*. 2020 ; 11(24) : 4387-97. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00623>
50. Arora V, Kuhad A, Tiwari V, Chopra K. Curcumin ameliorates reserpine-induced pain-depression dyad: behavioural, biochemical, neurochemical and molecular evidences. *Psychoneuroendocrinology*. 2011 ; 36(10) : 1570-81. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.04.012>
51. Lax NC, Parker SJ, Hilton EJ, Seliman Y, Tidgewell KJ, Kolber BJ. Cyanobacterial extract with serotonin receptor subtype 7 (5-HT₇ R) affinity modulates depression and anxiety-like behavior in mice. *Synapse*. 2018 ; 72(11) : e22059. <https://doi.org/10.1002/syn.22059>
52. D'Aniello A, Luongo L, Romano R, Iannotta M, Marabese I, Boccella S, et al. d-Aspartic acid ameliorates painful and neuropsychiatric changes and reduces beta-amyloid Aβ₁₋₄₂ peptide in a long lasting model of neuropathic pain. *Neurosci Lett*. 2017 ; 651 : 151-8. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.04.041>
53. Jochum T, Boettger MK, Wigger A, Beiderbeck D, Neumann ID, Landgraf R, et al. Decreased sensitivity to thermal pain in rats bred for high anxiety-related behaviour is attenuated by citalopram or diazepam treatment. *Behav Brain Res*. 2007 ; 183(1) : 18-24. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2007.05.022>
54. Shi M, Wang JY, Luo F. Depression shows divergent effects on evoked and spontaneous pain behaviors in rats. *J Pain*. 2010 ; 11(3) : 219-29. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2009.07.002>
55. Hu B, Doods H, Treede R-D, Ceci A. Depression-like behaviour in rats with mononeuropathy is reduced by the CB₂-selective agonist GW405833. *Pain*. 2009 ; 143(3) : 206-12. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2009.02.018>
56. Bravo L, Mico JA, Rey-Brea R, Pérez-Nievas B, Leza JC, Berrocoso E. Depressive-like states heighten the aversion to painful stimuli in a rat model of comorbid chronic pain and depression. *Anesthesiology*. 2012 ; 117(3) : 613-25. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3182657b3e>
57. Butkevich IP, Mikhailenko VA, Vershinina EA, Barr GA. Differences Between the Prenatal Effects of Fluoxetine or Buspirone Alone or in Combination on Pain and Affective Behaviors in Prenatally Stressed Male and Female Rats. *Front Behav Neurosci*.

- 2019 ; 13 : 125. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2019.00125>
58. Wang W, Qi WJ, Xu Y, Wang JY, Luo F. The differential effects of depression on evoked and spontaneous pain behaviors in olfactory bulbectomized rats. *Neurosci Lett.* 2010 ; 472(2) : 143-7. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2010.01.075>
59. Luo C, Zhang YL, Luo W, Zhou FH, Li CQ, Xu JM, et al. Differential effects of general anesthetics on anxiety-like behavior in formalin-induced pain: involvement of ERK activation in the anterior cingulate cortex. *Psychopharmacology (Berl).* 2015 ; 232(24) : 4433-44. <https://doi.org/10.1007/s00213-015-4071-2>
60. Guan S, Shen Y, Ge H, Xiong W, He L, Liu L, et al. Dihydromyricetin Alleviates Diabetic Neuropathic Pain and Depression Comorbidity Symptoms by Inhibiting P2X7 Receptor. *Front Psychiatry.* 2019; 10: 770. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00770>
61. Kremer M, Yalcin I, Goumon Y, Wurtz X, Nexon L, Daniel D, et al. A Dual Noradrenergic Mechanism for the Relief of Neuropathic Allodynia by the Antidepressant Drugs Duloxetine and Amitriptyline. *J Neurosci.* 2018 ; 38(46) : 9934-54. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1004-18.2018>
62. Hu B, Doods H, Treede RD, Ceci A. Duloxetine and 8-OH-DPAT, but not fluoxetine, reduce depression-like behaviour in an animal model of chronic neuropathic pain. *Neurosci Lett.* 2016 ; 619 : 162-7. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.03.019>
63. Li S, Han J, Wang DS, Feng B, Deng YT, Wang XS, et al. Echinocystic acid reduces reserpine-induced pain/depression dyad in mice. *Metabolic Brain Disease.* 2016 ; 31(2) : 455-63. <https://doi.org/10.1007/s11011-015-9786-6>
64. Redivo DD, Schreiber AK, Adami ER, Ribeiro DE, Joca SR, Zanoveli JM, et al. Effect of omega-3 polyunsaturated fatty acid treatment over mechanical allodynia and depressive-like behavior associated with experimental diabetes. *Behav Brain Res.* 2016 ; 298(Pt B) : 57-64. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.10.058>
65. Huang HY, Liao HY, Lin YW. Effects and Mechanisms of Electroacupuncture on Chronic Inflammatory Pain and Depression Comorbidity in Mice. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2020 ; 2020 : 4951591. <https://doi.org/10.1155/2020/4951591>
66. Kaufmann D, Brennan KC. The Effects of Chronic Stress on Migraine Relevant Phenotypes in Male Mice. *Front Cell Neurosci.* 2018 ; 12 : 294. <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00294>
67. Wu YY, Jiang YL, He XF, Zhao XY, Shao XM, Du JY, et al. Effects of Electroacupuncture with Dominant Frequency at SP 6 and ST 36 Based on Meridian Theory on Pain-Depression Dyad in Rats. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2015 ; 2015 : 732845. <https://doi.org/10.1155/2015/732845>
68. Siemian JN, Shang L, Seaman RW, Jr., Zhu Q, Zhang Y, Li JX. Effects of imidazoline I2 receptor agonists on reserpine-induced hyperalgesia and depressive-like behavior in rats. *Behav Pharmacol.* 2019 ; 30(5) : 429-34. <https://doi.org/10.1097/FBP.0000000000000454>
69. Toma W, Kyte SL, Bagdas D, Alkhlaif Y, Alsharari SD, Lichtman AH, et al. Effects of paclitaxel on the development of neuropathy and affective behaviors in the mouse. *Neuropharmacology.* 2017 ; 117 : 305-15. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.02.020>
70. Shen Y, Guan S, Ge H, Xiong W, He L, Liu L, et al. Effects of palmitate on rats with comorbidity of diabetic neuropathic pain and depression. *Brain Res Bull.* 2018 ; 139 : 56-66. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2018.02.005>
71. Zhang M, Dai W, Liang J, Chen X, Hu Y, Chu B, et al. Effects of UCMS-induced depression on nociceptive behaviors induced by electrical stimulation of the dura mater. *Neuroscience Letters.* 2013 ; 551 : 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2013.04.038>
72. Burke NN, Hayes E, Calpin P, Kerr DM, Moriarty O, Finn DP, et al. Enhanced nociceptive responding in two rat models of depression is associated with alterations in monoamine levels in discrete brain regions. *Neuroscience.* 2010 ; 171(4) : 1300-13. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.10.030>
73. Kerckhove N, Boudieu L, Ourties G, Bourdier J, Daulhac L, Eschalier A, et al. Ethosuximide improves chronic pain-induced anxiety- and depression-like behaviors. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2019; 29: 1419-32. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2019.10.012>
74. Guimaraes MR, Soares AR, Cunha AM, Esteves M, Borges S, Magalhaes R, et al. Evidence for lack of direct causality between pain and affective disturbances in a rat peripheral neuropathy model. *Gene Brain Behav.* 2019 ; 18(6) : e12542. <https://doi.org/10.1111/gbb.12542>
75. Wang S, Tian Y, Song L, Lim G, Tan Y, You Z, et al. Exacerbated mechanical hyperalgesia in rats with genetically predisposed

- depressive behavior: role of melatonin and NMDA receptors. *Pain*. 2012 ; 153(12) : 2448-57. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.08.016>
76. Xu Y, Zhang L, Shao T, Ruan L, Wang L, Sun J, et al. Ferulic acid increases pain threshold and ameliorates depression-like behaviors in reserpine-treated mice: behavioral and neurobiological analyses. *Metab Brain Dis*. 2013 ; 28(4) : 571-83. <https://doi.org/10.1007/s11011-013-9404-4>
 77. Wu PY, Yang X, Wright DE, Christianson JA. Foot shock stress generates persistent widespread hypersensitivity and anhedonic behavior in an anxiety-prone strain of mice. *Pain*. 2020 ; 161(1) : 211-9. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001703>
 78. Boadas-Vaello P, Homs J, Portero-Tresserra M, Alvarez-Perez B, Deulofeu M, Verdu E. Graded photochemical spinal cord injury results in chronic hyperalgesia and depression-like behaviour but no anxiety exacerbation in female BALB/c mice. *Neurosci Lett*. 2018 ; 664 : 98-106. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.11.007>
 79. Yang L, Liu X, Yao K, Sun Y, Jiang F, Yan H, et al. HCN channel antagonist ZD7288 ameliorates neuropathic pain and associated depression. *Brain Res*. 2019 ; 1717 : 204-13. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2019.03.036>
 80. Butkevich IP, Mikhailenko VA, Vershinina EA, Semionov PO, Otellin VA, Aloisi AM. Heterogeneity of the infant stage of rat development: inflammatory pain response, depression-related behavior, and effects of prenatal stress. *Brain Res*. 2009 ; 1286 : 53-9. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.06.055>
 81. Hisaoka-Nakashima K, Tomimura Y, Yoshii T, Ohata K, Takada N, Zhang FF, et al. High-mobility group box 1-mediated microglial activation induces anxiodepressive-like behaviors in mice with neuropathic pain. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2019 ; 92 : 347-62. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.02.005>
 82. Sellmeijer J, Mathis V, Hugel S, Li XH, Song Q, Chen QY, et al. Hyperactivity of Anterior Cingulate Cortex Areas 24a/24b Drives Chronic Pain-Induced Anxiodepressive-like Consequences. *J Neurosci*. 2018 ; 38(12) : 3102-15. <http://doi.org/10.1523/jneurosci.3195-17.2018>
 83. Parent AJ, Beaudet N, Beaudry H, Bergeron J, Bérubé P, Drolet G, et al. Increased anxiety-like behaviors in rats experiencing chronic inflammatory pain. *Behavioural Brain Research*. 2012 ; 229(1) : 160-7. <https://doi.org/10.1155/2017/3728752>
 84. Martinez-Navarro M, Lara-Mayorga IM, Negrete R, Bilecki W, Wawrzczak-Bargiela A, Goncalves L, et al. Influence of behavioral traits in the inter-individual variability of nociceptive, emotional and cognitive manifestations of neuropathic pain. *Neuropharmacology*. 2019 ; 148 : 291-304. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.01.012>
 85. Hestehave S, Abelson KSP, Bronnum Pedersen T, Finn DP, Andersson DR, Munro G. The influence of rat strain on the development of neuropathic pain and comorbid anxio-depressive behaviour after nerve injury. *Sci Rep*. 2020 ; 10(1) : 20981. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77640-8>
 86. Batalle G, Cabarga L, Pol O. The Inhibitory Effects of Slow-Releasing Hydrogen Sulfide Donors in the Mechanical Allodynia, Grip Strength Deficits, and Depressive-Like Behaviors Associated with Chronic Osteoarthritis Pain. *Antioxidants (Basel)*. 2019 ; 9(1) : 31. <https://doi.org/10.3390/antiox9010031>
 87. Gui WS, Wei X, Mai CL, Murugan M, Wu LJ, Xin WJ, et al. Interleukin-1beta overproduction is a common cause for neuropathic pain, memory deficit, and depression following peripheral nerve injury in rodents. *Mol Pain*. 2016 ; 12 : 1744806916646784. <https://doi.org/10.1177/1744806916646784>
 88. Mikhailenko VA, Butkevich IP, Vershinina EA, Semenov PO. Interrelationship between measures of pain reactions in inflammation and levels of depression in prenatally stressed rat pups. *Neurosci Behav Physiol*. 2010 ; 40(2) : 179-84. <https://doi.org/10.1007/s11055-009-9241-4>
 89. Fukuhara K, Ishikawa K, Yasuda S, Kishishita Y, Kim HK, Kakeda T, et al. Intracerebroventricular 4-methylcatechol (4-MC) ameliorates chronic pain associated with depression-like behavior via induction of brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *Cell Mol Neurobiol*. 2012 ; 32(6) : 971-7. <https://doi.org/10.1007/s10571-011-9782-2>
 90. Fischer SPM, Brusco I, Brum ES, Fialho MFP, Camponogara C, Scussel R, et al. Involvement of TRPV1 and the efficacy of alpha-spinasterol on experimental fibromyalgia symptoms in mice. *Neurochem Int*. 2020 ; 134 : 104673. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2020.104673>
 91. Gao KX, Zhao Q, Wang GR, Yu L, Wu JY, Zhao X. Isorhynchophyl-

- line Exerts Antinociceptive Effects on Behavioral Hyperalgesia and Allodynia in a Mouse Model of Neuropathic Pain: Evidence of a 5-HT_{1A} Receptor-Mediated Mechanism. *Front Pharmacol.* 2020 ; 11 : 318. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00318>
92. Humo M, Ayazgok B, Becker LJ, Waltisperger E, Rantamaki T, Yalcin I. Ketamine induces rapid and sustained antidepressant-like effects in chronic pain induced depression: Role of MAPK signaling pathway. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2020 ; 100 : 109898. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.109898>
93. Yang Y, Song Y, Zhang X, Zhao W, Ma T, Liu Y, et al. Ketamine relieves depression-like behaviors induced by chronic post-surgical pain in rats through anti-inflammatory, anti-oxidant effects and regulating BDNF expression. *Psychopharmacology (Berl).* 2020 ; 237(6) : 1657-69. <https://doi.org/10.1007/s00213-020-05490-3>
94. Sabedra Sousa FS, Birmann PT, Bampi SR, Fronza MG, Balaguez R, Alves D, et al. Lipopolysaccharide-induced depressive-like, anxiogenic-like and hyperalgesic behavior is attenuated by acute administration of alpha-(phenylselanyl) acetophenone in mice. *Neuropharmacology.* 2019 ; 146 : 128-37. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.11.028>
95. Kamoun N, Gazzo G, Goumon Y, Andry V, Yalcin I, Poisbeau P. Long-lasting analgesic and neuroprotective action of the non-benzodiazepine anxiolytic etifoxine in a mouse model of neuropathic pain. *Neuropharmacology.* 2021 ; 182 : 108407. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.108407>
96. Zhang X, Kanter K, Chen J, Kim S, Wang Y, Adeyemi C, et al. Low catechol-O-methyltransferase and stress potentiate functional pain and depressive behavior, especially in female mice. *Pain.* 2020 ; 161(2) : 446-58. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001734>
97. Bruning CA, Martini F, Soares SM, Sampaio TB, Gai BM, Duarte MM, et al. m-Trifluoromethyl-diphenyl diselenide, a multi-target selenium compound, prevented mechanical allodynia and depressive-like behavior in a mouse comorbid pain and depression model. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2015 ; 63 : 35-46. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2015.05.011>
98. Du HX, Chen XG, Zhang L, Liu Y, Zhan CS, Chen J, et al. Microglial activation and neurobiological alterations in experimental autoimmune prostatitis-induced depressive-like behavior in mice. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2019 ; 15 : 2231-45. <https://doi.org/10.2147/NDT.S211288>
99. Amorim D, Puga S, Braganca R, Braga A, Pertovaara A, Almeida A, et al. Minocycline reduces mechanical allodynia and depressive-like behaviour in type-1 diabetes mellitus in the rat. *Behav Brain Res.* 2017 ; 327 : 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.03.003>
100. Dai J, Ding Z, Zhang J, Xu W, Guo Q, Zou W, et al. Minocycline Relieves Depressive-Like Behaviors in Rats With Bone Cancer Pain by Inhibiting Microglia Activation in Hippocampus. *Anesth Analg.* 2019 ; 129(6) : 1733-41. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000004063>
101. Martinez-Navarro M, Cabanero D, Wawrzczak-Bargiela A, Robe A, Gaveriaux-Ruff C, Kieffer BL, et al. Mu and delta opioid receptors play opposite nociceptive and behavioural roles on nerve-injured mice. *Br J Pharmacol.* 2020 ; 177(5) : 1187-205. <https://doi.org/10.1111/bph.14911>
102. Zuena AR, Maftai D, Alema GS, Dal Moro F, Lattanzi R, Casolini P, et al. Multimodal antidepressant vortioxetine causes analgesia in a mouse model of chronic neuropathic pain. *Mol Pain.* 2018 ; 14 : 1744806918808987. <https://doi.org/10.1177/1744806918808987>
103. Tyrtysnaia A, Manzhulo I. Neuropathic Pain Causes Memory Deficits and Dendrite Tree Morphology Changes in Mouse Hippocampus. *J Pain Res.* 2020 ; 13 : 345-54. <https://doi.org/10.2147/JPR.S238458>
104. Chen JL, Zhou X, Liu BL, Wei XH, Ding HL, Lin ZJ, et al. Normalization of magnesium deficiency attenuated mechanical allodynia, depressive-like behaviors, and memory deficits associated with cyclophosphamide-induced cystitis by inhibiting TNF-alpha/NF-kappaB signaling in female rats. *J Neuroinflammation.* 2020 ; 17(1) : 99. <https://doi.org/10.1186/s12974-020-01786-5>
105. Hu X, Dong Y, Jin X, Zhang C, Zhang T, Zhao J, et al. The novel and potent anti-depressive action of triptolide and its influences on hippocampal neuroinflammation in a rat model of depression comorbidity of chronic pain. *Brain Behav Immun.* 2017 ; 64 : 180-94. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.03.005>
106. Birmann PT, Casaril AM, Hartwig D, Jacob RG, Seixas FK,

- Collares T, et al. A novel pyrazole-containing selenium compound modulates the oxidative and nitregric pathways to reverse the depression-pain syndrome in mice. *Brain Res.* 2020 ; 1741 : 146880. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2020.146880>
107. Bravo L, Torres-Sanchez S, Alba-Delgado C, Mico JA, Berrocoso E. Pain exacerbates chronic mild stress-induced changes in noradrenergic transmission in rats. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2014 ; 24(6) : 996-1003. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.01.011>
108. Wang W, Li C, Cai Y, Pan ZZ. Pain vulnerability and DNA methyltransferase 3a involved in the affective dimension of chronic pain. *Mol Pain.* 2017 ; 13 : 1744806917726713. <https://doi.org/10.1177/1744806917726713>
109. Oliveira CES, Marcondes Sari MHM, Zborowski VA, Prado VC, Nogueira CW, Zeni G. Pain-depression dyad induced by reserpine is relieved by p,p'-methoxyl-diphenyl diselenide in rats. *Eur J Pharmacol.* 2016 ; 791 : 794-802. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2016.10.021>
110. Zhou W, Dantzer R, Budac DP, Walker AK, Mao-Ying QL, Lee AW, et al. Peripheral indoleamine 2,3-dioxygenase 1 is required for comorbid depression-like behavior but does not contribute to neuropathic pain in mice. *Brain Behav Immun.* 2015 ; 46 : 147-53. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.01.013>
111. Fiore NT, Austin PJ. Peripheral Nerve Injury Triggers Neuroinflammation in the Medial Prefrontal Cortex and Ventral Hippocampus in a Subgroup of Rats with Coincident Affective Behavioural Changes. *Neuroscience.* 2019 ; 416 : 147-67. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2019.08.005>
112. Filho P, Chaves Filho AJM, Vieira CFX, Oliveira TQ, Soares MVR, Juca PM, et al. Peritoneal endometriosis induces time-related depressive- and anxiety-like alterations in female rats: involvement of hippocampal pro-oxidative and BDNF alterations. *Metab Brain Dis.* 2019 ; 34(3) : 909-25. <https://doi.org/10.1007/s11011-019-00397-1>
113. Zhao J, Luo D, Liang Z, Lao L, Rong J. Plant Natural Product Puerarin Ameliorates Depressive Behaviors and Chronic Pain in Mice with Spared Nerve Injury (SNI). *Mol Neurobiol.* 2017 ; 54(4) : 2801-12. <https://doi.org/10.1007/s12035-016-9870-x>
114. Arora V, Chopra K. Possible involvement of oxido-nitrosative stress induced neuro-inflammatory cascade and monoaminergic pathway: underpinning the correlation between nociceptive and depressive behaviour in a rodent model. *J Affective Disord.* 2013 ; 151(3) : 1041-52. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.08.032>
115. Asaoka Y, Kato T, Ide S, Amano T, Minami M. Pregabalin induces conditioned place preference in the rat during the early, but not late, stage of neuropathic pain. *Neurosci Lett.* 2018 ; 668 : 133-7. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.01.029>
116. Yu C, Zhang Y, Gao KX, Sun HT, Gong MZ, Zhao X, et al. Serotonergically dependent antihyperalgesic and antiallodynic effects of isoliquiritin in a mouse model of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol.* 2020 ; 881 : 173184. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173184>
117. Zhou C, Wu Y, Ding X, Shi N, Cai Y, Pan ZZ. SIRT1 Decreases Emotional Pain Vulnerability with Associated CaMKIIalpha Deacetylation in Central Amygdala. *J Neurosci.* 2020 ; 40(11) : 2332-42. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1259-19.2020>
118. Singh L, Kaur A, Garg S, Bhatti R. Skimmetin/osthole mitigates pain-depression dyad via inhibiting inflammatory and oxidative stress-mediated neurotransmitter dysregulation. *Metab Brain Dis.* 2021 ; 36(1) : 111-21. <https://doi.org/10.1007/s11011-020-00604-4>
119. Piardi LN, Pagliusi M, Bonet I, Brandao AF, Magalhaes SF, Zanelatto FB, et al. Social stress as a trigger for depressive-like behavior and persistent hyperalgesia in mice: study of the comorbidity between depression and chronic pain. *J Affect Disord.* 2020 ; 274 : 759-67. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.05.144>
120. Norman GJ, Karelina K, Zhang N, Walton JC, Morris JS, Devries AC. Stress and IL-1beta contribute to the development of depressive-like behavior following peripheral nerve injury. *Mol Psychiatry.* 2010 ; 15(4) : 404-14. <https://doi.org/10.1038/mp.2009.91>
121. Ferreira-Chamorro P, Redondo A, Riego G, Leanez S, Pol O. Sulforaphane Inhibited the Nociceptive Responses, Anxiety- and Depressive-Like Behaviors Associated With Neuropathic Pain and Improved the Anti-allodynic Effects of Morphine in Mice. *Front Pharmacol.* 2018 ; 9 : 1332. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01332>
122. Christoph T, Raffa R, De Vry J, Schroder W. Synergistic interaction between the agonism of cebranopadol at nociceptin/orphanin FQ and classical opioid receptors in the rat spinal

- nerve ligation model. *Pharmacol Res Perspect.* 2018 ; 6(6) : e00444. <https://doi.org/10.1002/prp2.444>
123. Poupon L, Lamoine S, Pereira V, Barriere DA, Lolignier S, Giraudet F, et al. Targeting the TREK-1 potassium channel via riluzole to eliminate the neuropathic and depressive-like effects of oxaliplatin. *Neuropharmacology.* 2018 ; 140 : 43-61. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.07.026>
124. Shang L, Xu TL, Li F, Su J, Li WG. Temporal dynamics of anxiety phenotypes in a dental pulp injury model. *Mol Pain.* 2015 ; 11 : 40. <https://doi.org/10.1186/s12990-015-0040-3>
125. Pagliusi M, Jr., Bonet IJM, Brandao AF, Magalhaes SF, Tambeli CH, Parada CA, et al. Therapeutic and Preventive Effect of Voluntary Running Wheel Exercise on Social Defeat Stress (SDS)-induced Depressive-like Behavior and Chronic Pain in Mice. *Neuroscience.* 2020 ; 428 : 165-77. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2019.12.037>
126. Grégoire S, Millecamps M, Naso L, Do Carmo S, Cuello AC, Szyf M, et al. Therapeutic benefits of the methyl donor S-adenosyl-methionine on nerve injury-induced mechanical hypersensitivity and cognitive impairment in mice. *Pain.* 2017 ; 158(5) : 802-10. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000811>
127. Lomazzo E, Bindila L, Remmers F, Lerner R, Schwitter C, Hoheisel U, et al. Therapeutic potential of inhibitors of endocannabinoid degradation for the treatment of stress-related hyperalgesia in an animal model of chronic pain. *Neuropsychopharmacology.* 2015 ; 40(2) : 488-501. <https://doi.org/10.1038/npp.2014.198>
128. Caspani O, Reitz MC, Ceci A, Kremer A, Treede RD. Tramadol reduces anxiety-related and depression-associated behaviors presumably induced by pain in the chronic constriction injury model of neuropathic pain in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 2014 ; 124 : 290-6. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2014.06.018>
129. Xu Y, Cui SY, Ma Q, Shi J, Yu Y, Li JX, et al. trans-Resveratrol Ameliorates Stress-Induced Irritable Bowel Syndrome-Like Behaviors by Regulation of Brain-Gut Axis. *Front Pharmacol.* 2018 ; 9 : 631. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00631>
130. Lin YW, Chou AIW, Su H, Su KP. Transient receptor potential V1 (TRPV1) modulates the therapeutic effects for comorbidity of pain and depression: The common molecular implication for electroacupuncture and omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Brain Behav Immun.* 2020 ; 89 : 604-14. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.06.033>
131. Cabarga L, Batalle G, Pol O. Treatment with slow-releasing hydrogen sulfide donors inhibits the nociceptive and depressive-like behaviours accompanying chronic neuropathic pain: Endogenous antioxidant system activation. *J Psychopharmacol.* 2020 ; 34(7) : 737-49. <https://doi.org/10.1177/0269881120913154>
132. Laumet G, Zhou W, Dantzer R, Edralin JD, Huo X, Budac DP, et al. Upregulation of neuronal kynurenine 3-monooxygenase mediates depression-like behavior in a mouse model of neuropathic pain. *Brain Behav Immun.* 2017 ; 66 : 94-102. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.07.008>
133. Chung G, Kim CY, Yun Y-C, Yoon SH, Kim M-H, Kim YK, et al. Upregulation of prefrontal metabotropic glutamate receptor 5 mediates neuropathic pain and negative mood symptoms after spinal nerve injury in rats (vol 8, 2744, 2017). *Sci Rep.* 2017 ; 7(1) : 8. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09991-8>
134. Medeiros P, de Freitas RL, Boccella S, Iannotta M, Belardo C, Mazzitelli M, et al. Characterization of the sensory, affective, cognitive, biochemical, and neuronal alterations in a modified chronic constriction injury model of neuropathic pain in mice. *J Neurosci Res.* 2020 ; 98(2) : 338-52. <https://doi.org/10.1002/jnr.24501>
135. Fellah F, Djenidi R, Bellik Y, Dehbi-Zebboudj A. Spharococcus coronopifolius alleviates oxidative brain injury associated to depression-related behavior infemale wistar rats. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research.* 2020 ; 11 : 7. [https://doi.org/10.13040/ijpsr.0975-8232.11\(2\).693-99](https://doi.org/10.13040/ijpsr.0975-8232.11(2).693-99)
136. Kim H, Chen L, Lim G, Sung B, Wang S, McCabe MF, et al. Brain indoleamine 2, 3-dioxygenase contributes to the comorbidity of pain and depression. *J Clin Invest.* 2012 ; 122(8) : 2940-54. <https://doi.org/10.1172/JCI61884>
137. Mahesh R, Viyogi S, Pandey DK, Yadav S. Evaluation of anti-depressant and analgesic-like activity of ondansetron in rodents model of co-morbid pain and depression. *Indian J Pharm Educ Res.* 2010 ; 44(2) : 160-70.
138. Poupon L, Lamoine S, Pereira V, Barriere DA, Lolignier S, Giraudet F, et al. Targeting the TREK-1 potassium channel via riluzole to eliminate the neuropathic and depressive-like effects of oxaliplatin. *Neuropharmacology.* 2018 ; 140 : 43-61.

- <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.07.026>
139. Radat F, Margot-Duclot A, Attal N. Psychiatric comorbidities in patients with chronic peripheral neuropathic pain: A multi-centre cohort study. *Eur J Pain*. 2013 ; 17(10) : 1547-57. <https://doi.org/10.1002/j.1532-2149.2013.00334.x>
 140. Lindsay PG, Wyckoff M. The depression-pain syndrome and its response to antidepressants. *Psychosomatics*. 1981 ; 22(7) : 571-7. [https://doi.org/10.1016/S0033-3182\(81\)73478-9](https://doi.org/10.1016/S0033-3182(81)73478-9)
 141. Breivik H, Borchgrevink P, Allen S, Rosseland L, Romundstad L, Breivik Hals E, et al. Assessment of pain. *Br J Anaesth*. 2008 ; 101(1) : 17-24. <https://doi.org/10.1093/bja/aen103>
 142. Barrot M. Tests and models of nociception and pain in rodents. *Neuroscience*. 2012 ; 211 : 39-50. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.12.041>
 143. Siemian J, LaMacchia Z, Spreuer V, Tian J, Ignatowski T, Paez P, Zhang Y, et al. The imidazoline I2 receptor against 2-BFI attenuates hypersensitivity and spinal neuroinflammation in a rat model of neuropathic pain. *Bichem Pharmacol*. 2018 ; 153 : 260-8. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2018.01.032>
 144. Wong M L, Licinio J. Research and treatment approaches to depression. *Nat Rev Neurosci*. 2001 ; 2(5) : 343-51. <https://doi.org/10.1038/35072566>
 145. Campbell L C, Clauw D J, Keefe F J. Persistent pain and depression: a biopsychosocial perspective. *Biol Psychiatry*. 2003 ; 54(3) : 399-409. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(03\)00545-6](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(03)00545-6)
 146. Birrer R B, Vemuri S P. Depression in later life: a diagnostic and therapeutic challenge. *Am Fam Physician*. 2004 ; 69(10) : 2375-82.
 147. Zhang R, Lao L, Ren K, Berman B M. Mechanisms of acupuncture-electroacupuncture on persistent pain. *Anesthesiology*. 2014 ; 120(2) : 482-503. <https://doi.org/10.1097/ALN.000000000000101>
 148. Park JY, Cho S, Lee SH, Ryu Y, Jang JH, Kim SN, Park HJ. Peripheral ERK modulates acupuncture-induced brain neural activity and its functional connectivity. *Sci Rep*. 2021 ; 11(1) : 5128. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-84273-y>
 149. Park JY, Lee IS, Cheon S. Central and peripheral mechanism of acupuncture analgesia on visceral pain: a systematic review. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2019 ; 2019 : 1304152. <https://doi.org/10.1155/2019/1304152>
 150. Park JY, Park JB, Jeon SH, Doo AR, Kim SN, Lee HS, et al. From peripheral to central: the role of ERK signaling pathway in acupuncture analgesia. *J Pain*. 2014 ; 15(5) : 535-49. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2014.01.498>
 151. Jung JY, Lee SM, Lee MJ, Ryu JS, Song JH, Lee JE, et al. Lipidomics reveals that acupuncture modulates the lipid metabolism and inflammatory interaction in a mouse model of depression. *Brain Behav Immun*. 2021 ; 94 : 424-36. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.02.003>
 152. Lee MJ, Ryu JS, Won SK, Nangung U, Jung JY, Lee SM, et al. Effects of acupuncture on chronic stress-induced depression-like behavior and its central neural mechanism. *Front Psychol*. 2019 ; 10 : 1353. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.01353>